170

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges VAUGIER

né le 26 mars 1940 à Casablanca - Maroc
Licencié ès-Sciences

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 1968

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IRRADIATION EXTRA-CORPORELLE DU SANG

Président : M. Jean OLMER, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - Paris XIXe

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges VAUGIER

né le 26 mars 1940 à Casablanca - Maroc
Licencié ès-Sciences

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 1968

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'IRRADIATION EXTRA-CORPORELLE DU SANG

Président : M. Jean OLMER, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - Paris XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEIL

PERSONNEL ADMINISTRATIF

DOYEN : H. GASTAUT

Doyen Honoraire : G. MORIN
Assesseurs : Ch. GREBUS et J. CHARPIN
Attaché Principal, Chef des Services Administratifs : P. MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, De VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI

Professeurs titulaires de Chaires

Anatomie	MM.	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie Expérimentale		HENRY
Anatomie pathologique		GASTAUT
Bactériologie et Virologie		BRAHIC
Biochimie médicale		LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie		PELLISSIER
Chimie		DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie		PASTOR
Chimie biologique		DERRIEN
Chimie minérale		MOURGUE
Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale		JOUVE
Clinique chirurgicale		CARCASSONNE
Clinique chirurgicale		LAMY
Clinique chirurgicale		LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		SALMON
Clinique de chirurgie thoracique		DOR
Clinique dermatologique		HADIDA
Clinique d'endocrinologie		VAGUE
Clinique exotique		BLANC
Clinique médicale		N...
Clinique médicale		AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang		OLMER
Clinique des maladies infectieuses		RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition		MONGES H.
Clinique médicale infantile		BERNARD R.
Clinique de neurologie		BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale		PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique		SERMENT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0053

Clinique ophtalmologique		JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique		APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	MM.	CHARPIN
Clinique psychiatrique		SUTTER
Clinique rhumatologique		RECORDIER
Clinique stomatologique		LACHARD
Clinique urologique		DUCASSOU
Electroradiologie		LEGRE
Histologie et embryologie		PICARD
Histologie et embryologie		STAHL
Hygiène et médecine sociale		SAUTET
Médecine expérimentale		DONNET
Médecine légale et médecine du travail		MOSINGER
Parasitologie		RANQUE
Pathologie chirurgicale		GRANJON
Pathologie interne		MOUREN
Pharmacie chimique et législation pharmaceutique		CRISTAU
Pharmacie galénique et matière médicale		BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique		MERCIER J.
Physiologie		MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires		LAVAL
Physique		DUBOULOZ
Physique médicale		ROUX
Thérapeutique		SIMONIN
Toxicologie		VIALA
Zoologie et microbiologie		GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

MM.	BOURGEON René	Chirurgie
	FARNARIER	Ophtalmologie
	HOUEL	Chirurgie thoracique et chirurgie du coeur
	IMBERT	Chirurgie générale
	LAFFARGUE	Anatomie pathologique
	ORSINI	Pédiatrie
	PAYAN	Anatomie pathologique
	SERAFINO	Chirurgie
	TAMALET	Microbiologie
	TISSIE	Oto-Rhino-Laryngologie
	DEPIEDS	Parasitologie
	BOUYARD	Pharmacologie

Professeurs sans Chaire

MM. DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, BARET, JULLIEN, DALMAS, TOGA, CARCASSONNE, DUMON, GASCARD, MURATORE, ZWIRN, GHIGLIONE.

Maîtres de conférences - Agrégés

MM. ACHARD
ARDISSON
ARNOUX A.
BATTESTI
BERNARD P.M.
BIMAR
BONNEAU
BOYALA
BUISSON
BUREAU
CLAUSTRE
CHEVROT
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
CREVAT
DELMONT
DOR

MM. FRANCOIS
FOURNIER
GARCIN
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GERARD
GIRAUD F.
GRIMAUD
GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
Mme JOUVE
MM. KAPHAN
LANZA Maurice
LOUCHET
MONGIN
MONTIES
NICOLI

MM. PLASSE
RAYBAUD C.
REYNAUD
RICHAUD
RICHELME
ROLLAND
SALAMON
SARACCO
SARLES
SEDAN
SEITE
SOULAYROL
SPITALIER
TARANGER
TATOSSIAN
VITRY

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA

MM. COIGNET
COMITI
GARES
JEAN
MICHOTEY

MM. MONGES André
REBOUD
RUF
TEMINE
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
DEVIN
FIGARELLA

MM. GAMBARELLI
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

A mes grands parents

A mon père, à ma mère

A toute ma famille

A mon oncle, le Docteur Jean VAUGIER,
avec toute mon affection,

A Monsieur le Professeur Jean OLMER,
Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous faites le grand honneur de présider ce Jury.

La haute valeur de votre enseignement au cours d'un semestre passé dans votre service, qui m'a paru trop court, m'a fait découvrir et aimer l'hématologie.

Il m'est agréable de vous exprimer ici toute ma reconnaissance, et l'expression de mon profond respect.

A notre jury de thèse :

Monsieur le Professeur Jacques RANQUE de la Faculté de Médecine de MARSEILLE
Médecin Biologiste
Directeur du Centre de transfusion sanguine de MARSEILLE

Qu'il soit assuré de ma gratitude pour l'intérêt bienveillant qu'il n'a cessé de me témoigner au cours de mes études médicales.

Monsieur le Professeur Raymond MURATORE
de la Faculté de Médecine de MARSEILLE

Monsieur le Professeur Agrégé Maurice MONGIN
Médecin des Hôpitaux de MARSEILLE

En témoignage de notre respectueuse gratitude, et en reconnaissance de leur enseignement clinique.

A la mémoire de Monsieur Edouard CALVET
Professeur à la Faculté des Sciences de MARSEILLE
Officier de la Légion d'Honneur,
Directeur Honoraire de l'Institut
de Microcalorimétrie et de Thermogénèse de MARSEILLE.

Tous ceux qui l'ont approché ne peuvent oublier ses qualités de coeur et d'esprit et sa haute valeur scientifique.

Il m'a communiqué le goût de la recherche.

Je reste fidèle à sa mémoire.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD
Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang

Qui nous a permis de travailler dans son Institut.

En témoignage de notre profonde admiration et de notre respectueuse gratitude.

A tous mes Maîtres
des Hôpitaux de MARSEILLE
que je remercie de leur enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques-Louis BINET
Médecin des Hôpitaux de PARIS

Vous avez inspiré cette thèse, guidé mes recherches et vous m'avez communiqué votre enthousiasme.
Vos conseils, combien précieux, ont facilité mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond attachement et de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Daniel HOLLARD
Médecin des Hôpitaux de GRENOBLE.

Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements.

A Madame le Docteur Renée MICHEL-BECART

Qu'elle soit assurée de toute ma reconnaissance
et de ma sincère amitié.

A tous mes camarades de Faculté

A tous mes amis

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Cytologie-Pathologie de l'Institut de Recherches sur les maladies du sang de la Faculté de Médecine St-Louis-Lariboisière (Professeur Jean BERNARD) et dans le Département d'Hématologie de la Faculté de Médecine Pitié-Salpétrière (Professeur J. L. BINET).

INTRODUCTION

Technique nouvelle d'irradiation permettant d'irradier le sang isolément sans toucher aux organes hématopoïétiques, l'irradiation extracorporelle du sang (I. E. C. S.) a maintenant dépassé le stade des premières expérimentations et nous avons pensé qu'il était l'heure de lui consacrer cette thèse.

Son histoire est déjà longue et la première partie de cette étude sera un rappel des premières expériences d'irradiation extracorporelle du sang. Si aucune d'elles n'a abouti, elles ont du moins fourni quelques résultats utiles pour la mise au point ultérieure des techniques d'irradiation.

Dans le chapitre suivant seront étudiés les méthodes, les appareils employés et les résultats obtenus par CRONKITE et Col. et toutes les équipes étrangères qui s'y sont consacrés. L'I. E. C. S. a été utilisée dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, des leucémies aigues, de la leucémie myéloïde chronique et en immunologie.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude d'une application originale du principe de la méthode de CRONKITE, consistant à substituer une source de rayons ultra-violets, aux sources radio-actives ionisantes et aux tubes de rayons X. Cette technique nouvelle a été conçue par J. L. BINET à l'Institut de Recherches sur les maladies du sang à Paris. Les résultats obtenus dans le traitement de 4 cas de leucémies lymphoïdes chroniques seront analysés et discutés.

Nous considérerons dans le dernier chapitre les deux facteurs qui conditionnent l'efficacité de la méthode : sensibilité aux radiations et circulation des lymphocytes. Ainsi les trois congrès sur l'Irradiation extracorporelle (Rijswijk 1967 - Paris 1968, Tel Aviv 1969) ont permis de codifier les indications de ce traitement dans la leucémie lymphoïde chronique, dans les leucoses aiguës et comme agent immuno-suppresseur.

HISTORIQUE

La technique de l'irradiation extracorporelle du sang (I. E. C. S.) fut longue à mettre au point :

En 1921, GLEY et HEYMANS ont réalisé un dispositif de circulation extracorporelle sanguine chez le lapin par anastomose jugulo-carotidienne leur permettant d'observer et d'étudier l'action de divers agents physiques sur le sang.

Leurs travaux ont porté essentiellement sur l'isothermisation et l'hyperthermisation du sang chez le lapin, le chien, le rat et accessoirement sur l'influence du radium, des R X et des rayons U. V. sur le sang. Expérimentalement, une canule en verre, reliant la carotide à la jugulaire, était introduite dans une chambre isolante de plomb et soumise soit aux radiations d'une barre de radium soit à un faisceau de R X fournis par une source extérieure à travers une fenêtre. La durée des expériences variait de 2 à 3 heures. Les lapins ont toujours survécu, sans présenter de symptômes particuliers. L'étude sommaire de leur sang n'a semble-t-il révélé qu'une faible leucopénie, sans autres altérations. Les auteurs ne se sont pas davantage intéressés aux autres conséquences de ces irradiations et n'ont rien publié d'autre sur ce sujet. (25-40)*

En 1930, DALL'ACQUA et ZOPPELARI étudiant l'influence des irradiations Roentgensur la circulation extracorporelle constatèrent d'après la formule sanguine que les lymphocytes semblent être parmi les éléments morphologiques du sang les moins résistants. (26)

En 1939 DUCUING, BUGNARD et MILETZKY observent eux-aussi l'action des R X sur le sang extériorisé sans obtenir de résultats bien clairs. (28)

En 1952, CROIZAT et Col. se sont inspirés de résultats antérieurs d'irradiation par R X à des doses minimes, des territoires ganglionnaires au cours des leucoses aigues. Cette thérapeutique semblait avoir provoqué une amélioration passagère des signes cliniques et hématologiques. Ils ont alors pensé que les R X n'étaient peut-être pas une contre-indication obligatoire dans les leucoses aigues

* Tous ces n° entre parenthèses sont des références à la bibliographie.

et ils ont irradié des échantillons de sang réinjectés ensuite au malade.

La quantité de sang irradiée était minime : 250 cc de sang au début par 250 rads, 100 cc ensuite après les premiers échecs avec des doses de 100 à 200 rads.

Les résultats furent tous mauvais. L'état des malades s'aggravait, l'hyperleucocytose n'était pas réduite. Des complications pouvaient surgir : hémorragies, choc... Cette méthode d'irradiation a paru finalement plus dangereuse que bénéfique. (18)

En 1954, BARNES, BROWNELL et FLAX cherchent à provoquer une chute du taux des lymphocytes sanguins et spléniques par irradiations du sang. (Cf. Science 145, 1188, 1954).

En 1957, O'BRIEN propose une technique d'irradiation extracorporelle sur du sang de lapin. (Radiat. Res. 7, 441; 1957).

En 1958, ARNOULD et PELLERIN réalisent une irradiation extracorporelle du sang chez le rat anesthésié. Ils observent l'apparition d'une leucopénie et d'une anémie. Les rats mouraient deux mois plus tard anémiques.

En 1960, PELLERIN et Col. ont continué ces travaux. Ils pratiquent sur 255 rats l'irradiation exclusive du sang circulant en dérivation extracorporelle à l'aide de doses massives de rayonnement, d'une source de 1000 C de $^{192}I_r$. Techniquement, ils ont réalisé une dérivation jugulo-carotidienne sur des rats héparinés, anesthésiés pendant 3 heures. La circulation sanguine extracorporelle s'effectuait dans un serpentin de polyvinyle, enfermé dans une chambre plombée contenant la source radio-active. Les pulsations cardiaques assuraient la circulation dans la dérivation dont le débit horaire, contrôlé par un piège à bulles correspondait à 6 à 10 fois la masse sanguine. Précaution préalable à toute interprétation, il a été vérifié "qu'aucune modification sanguine ou intoxication de l'animal ne suivait l'injection de sérum physiologique exposé à 1, 5 millions de Roentgen dans les serpentins (1 ml) de polyéthylène ou de chlorure de vinyle, ce qui élimine la possibilité d'une éventuelle action des produits de dégradation de ces matières plastiques". (52-25)

Voici reproduits, les détails expérimentaux et les observations faites par les auteurs de l'expérience : "L'opération complète de dérivation sans irradiation a d'abord été pratiquée sur 95 témoins dont 67 survivent. Ces rats sont héparinés et anesthésiés pendant 3 heures.

L'irradiation de la dérivation a ensuite porté sur 255 rats dont 123 ont survécu. Sur les 132 décès, 125 sont imputables à l'anesthé-

sie prolongée, mais jamais de syndrôme infectieux attribuable aux suites de l'irradiation n'a été constaté. La numération globulaire, le dosage de l'hémoglobine et la formule leucocytaire ont été déterminés pour chaque rat avant l'intervention puis après 1, 2, 24, 48 heures, 5, 10, 21, 30, 60 et 90 jours. L'électrophorèse du sérum, même après l'irradiation par les doses les plus élevées, n'a pas montré de modifications significatives.

Hématies :

Les témoins présentent une anémie légère à 4,6 M/mm3 due à la dilution et qui se répare en 4 jours. Des doses de 200 000 à 300 000 r entraînent une anémie moyenne à 3,8 M réparée en 10 jours, alors que les doses de 4 à 700 000 r provoquent une anémie marquée de 1,8 M hématies par mm3, qui se répare en 2 mois. L'anisocytose est prononcée après 24 heures et les hématies nuclées sont nombreuses. Le taux des réticulocytes s'élève après 8 heures. Les variations du taux d'hémoglobine sont absolument parallèles à celles du nombre des hématies. (fig. 1 A)

Leucocytes :

Les témoins présentent une leucopénie immédiate, 4 000/mm3 suivie d'une légère leucocytose qui disparaît en 1 mois.

L'irradiation entraîne une accentuation de la leucopénie initiale (2 700/mm3), paradoxalement identique pour les doses de 2 à 3.10^5 r et celles de 4 à 7.10^5 r, ces dernières étant suivies d'uneleucocytose importante à 5 jours (20 000) qui s'atténue après un mois. (fig. 2 C)

Lymphocytes :

Chez les témoins, l'intervention est suivie d'une lymphopénie légère (3 700) puis d'une remontée progressive (8 000 à 21 jours), s'atténuant après 1 mois.

L'irradiation avec des doses de 4 à 700 000 r ne donne pas de lymphopénie précoce plus importante qu'avec les doses de 2 à 300 000 r, alors que la poussée de lymphocytose qui suit après 2 jours est beaucoup plus accentuée pour les doses les plus élevées. (fig. 1 B)

Polynucléaires :

La granulopénie consécutive à l'irradiation (doses de 2 à $3,10^5$ r) et(doses de 4 à 7.10^5 r) n'est pas plus prononcée que chez les témoins, alors que ces doses de 4 à 700 000 r entraînent l'apparition de 2 poussées de 24 heures (7500) et 4 jours (8500) beaucoup plus accentuées que pour les doses de 2 à 300.000 rads (fig. 2 D).

La réparation moyenne s'effectue généralement dans le mois qui suit".

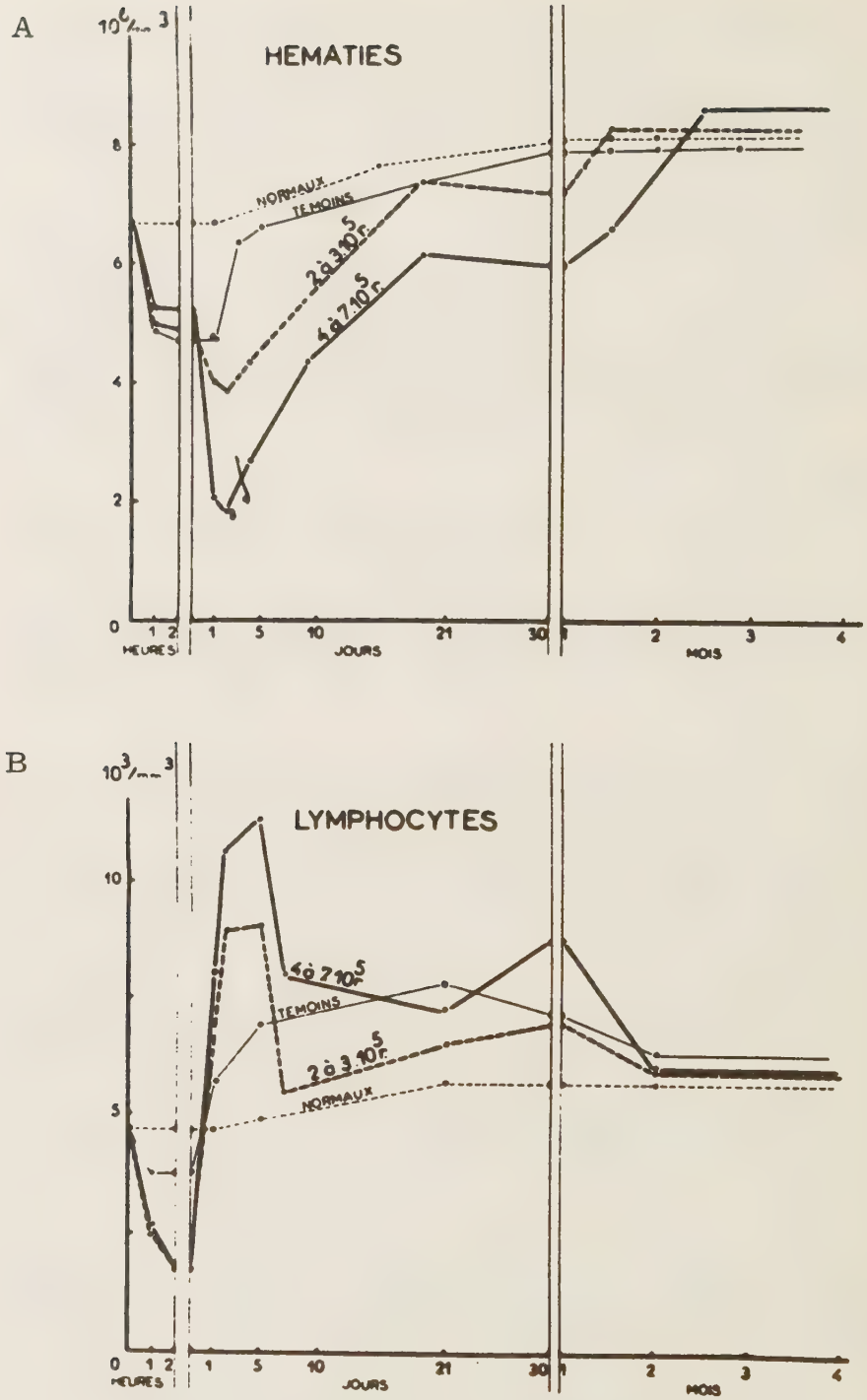
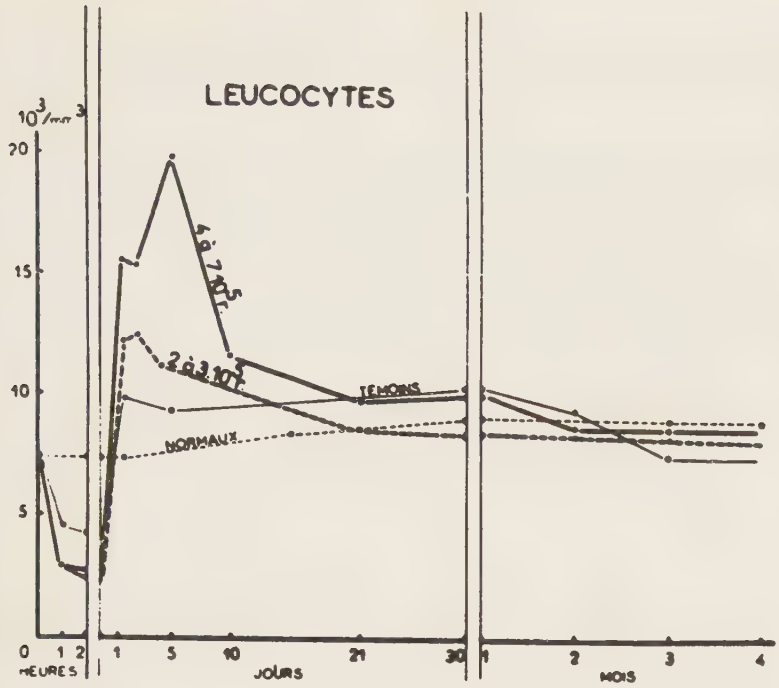


Fig. 1 - Expériences de PELLERIN sur le rat.

C



D

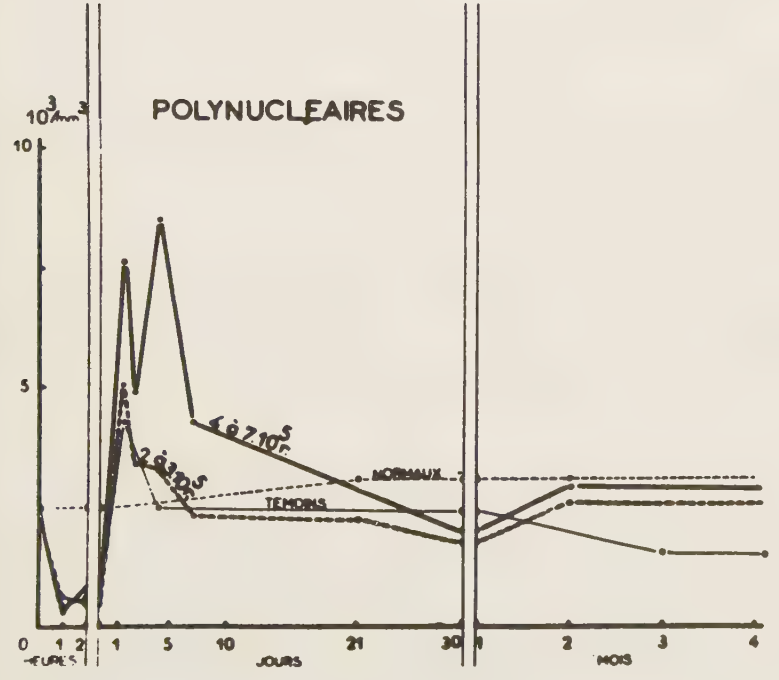


Fig. 2 - Expériences de PELLERIN sur le rat.

Les courbes des figures 1 et 2 illustrent les chiffres précédent A la lecture de ces résultats plusieurs remarques intéressantes s'im posent :

1. La leucopénie obtenue est peu importante, et en fait l'irradiation, malgré des doses massives, n'a pas permis de provoquer une leucopénie franchement plus marquée que celle observée chez les témoins.

2. Non seulement, cette leucopénie est peu importante en fait, mais elle ne varie pas pour une augmentation considérable des doses d'irradiation.

3. La leucopénie, si elle est immédiate, est très instable et suivie très rapidement d'une leucocytose en 4 à 5 jours. La leucopoïèse serait-elle stimulée par les irradiations qui sollicitaient le déclenchement d'un processus de compensation ?

4. La lymphopénie est surtout responsable de la chute du taux des globules blancs, la lymphocytose consécutive est très rapide. D'autre part, la réponse à des doses plus importantes d'irradiation n'est pas plus forte.

5. Seule, semble-t-il, l'anémie résultante se maintient jusqu'à un mois.
   Les globules rouges seraient-ils plus sensibles ?

Ces résultats sont en désaccord avec ceux publiés ultérieurement par d'autres équipes. Cette discordance est peut-être due à l'espèce utilisée par D. Pellerin (rats).

Dès 1958, E. P. CRONKITE reprenait cette méthode et la mettait au point. C'est lui qui a eu l'idée d'irradier une grande quantité de sang circulant pour obtenir une lymphopénie réelle, plus durable. C'est lui qui le premier l'a essayée chez l'homme et qui en a précisé les premières applications thérapeutiques.

Depuis lors, plusieurs auteurs dans des pays différents se son intéressés à ce problème : PRANKERD, GARRETT et FIELD en Angleterre, ANDERSEN et KILLMANN au Danemark, FLIEDNER en Allemagne, STRYCKMANS en Belgique, VAN BEKKUM et EVERS en Hollande, COTTIER en Suisse, ROSENGREN et PERSSON en Suède, JANSEN en Afrique du Sud, THOMAS et STORB aux Etats-Unis, J. L. BINET en France, et plus récemment D. HOLLARD à Grenoble ont utilisé cette méthode, notamment dans la leucémie lymphoïde chronique.

Nous venons de retracer les étapes essentielles de l'histoire de cette méthode.

L'élaboration de cette technique a donc été longue et difficile, hésitante et parfois décourageante. Les premières tentatives d'irradiation extracorporelle du sang chez l'homme sont encore récentes, Plus de cent patients ont déjà subi ce traitement. La plupart des observations ont été publiées dans le compte rendu du Congrès de Rijswijk (57). Le Congrès de Paris avait mis l'accent sur la diversité des résultats dans les leucémies lymphoïdes et tous ces cas cliniques seront rapportés et discutés dans les chapitres suivants. La réunion de Tel-Aviv s'est plus particulièrement attachée à étudier le mécanisme d'action de ce traitement qui sera l'objet du quatrième chapitre.(68)

LES RESULTATS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX D'IRRADIATION EXTRA-CORPORELLE DU SANG PAR LES RADIATIONS IONISANTES

On connaissait depuis longtemps la sensibilité des lymphocytes aux radiations ionisantes. On savait aussi que cette sensibilité était plus grande que celle des autres éléments figurés du sang.

Cette propriété du lymphocyte a conduit CRONKITE a penser qu'une irradiation extracorporelle du sang pourrait sélectivement détruire les lymphocytes circulants et réduire ainsi le pool global des lymphocytes de l'organisme.

L'expérimentation animale a été encourageante. Chez le veau l'irradiation extracorporelle du sang (I. E. C. S.) provoquait une lymphopénie à la fois sanguine et ganglionnaire avec disparition de la couronne des petits lymphocytes, qui entoure les centres germinatifs.

De ces premières observations est née une thérapeutique nouvelle de la leucémie lymphoïde chronique.

L'I. E. C. S. , par la suite, a été tentée dans les autres formes de leucémie : leucémie aigue et leucémie myéloïde chronique.

En immunologie, l'I. E. C. S. paraît intéressante et confirmerait des données récentes fournies par d'autres méthodes d'étude.

Ces divers domaines d'application de l'I. E. C. S. au moyen d'une source de radiations ionisantes seront étudiés successivement.

I - TECHNIQUES UTILISEES

Nous décrirons d'abord les différents appareils utilisés et nous nous attacherons à définir la dose de transit qui permet de quantifier le rayonnement reçu.

- Principes généraux

1 - Description schématique :

Chaque dispositif utilisé par les auteurs pour réaliser un système d'irradiation extracorporelle du sang comprend essentiellement:

- une source de radiations ionisantes,
- une chambre d'irradiation protectrice en plomb ou autre métal de densité élevée, renfermant la source,
- autour ou près de cette source un système de circulation sanguine : tubulure plastique ou de silice, en disposition spirale, et quelquefois une pompe d'entraînement pour maintenir un débit de sang régulier. (voir figures 5 et 6)

La source radio-active, selon les radio-éléments artificiels employés, est émettrice de rayons gamma avec le Colbalt 60 ou le Coesium 137) ou de rayons bêta (avec S_2 90). Parfois on a tout simplement recours à une source de rayons X.

2 - Problèmes du choix du radio-élément

Pour le choix du radio-isotope, on doit tenir compte des propriétés du rayonnement émis par ce radio-isotope.

Rappelons que le noyau instable d'un isotope radio-actif se désintègre à un moment donné et subit au cours de cette désintégration un "réarrangement" interne aboutissant à une structure plus stable. Ce phénomène est producteur d'énergie sous forme de radiation.

En médecine on utilise de préférence les radiations particulaires bêta et les radiations électromagnétiques de type gamma.

. On élimine les radio-éléments naturels ou artificiels émetteurs de particules alpha, de masse considérable à l'échelle nucléaire et identiques aux noyaux d'hélium. Ces émetteurs alpha peuvent provoquer des grands dégats sur les tissus animaux ou humains par leurs effets ionisants très importants. (58-59)

a) Propriétés des émissions bêta

Les particules bêta sont des électrons rapides. L'émission particulaire bêta n'est pas un rayonnement mono-énergétique. Elle représente un spectre continu avec cependant une énergie maximale.

Pour chaque émission bêta, il existe une énergie maximale mais toutes les valeurs au-dessous de ce maximum peuvent être observées. La forme de la courbe exprimant ce spectre d'énergie varie quelque peu d'un radio-isotope à l'autre. Mais dans le calcul des doses de rayonnement délivrées par ces radio-isotopes, on retient plutôt l'énergie moyenne du rayonnement bêta$^-$ ou $E_{bêta^-}$, que l'énergie maximale.

Pour la S_r^{90}, l'énergie moyenne est de 0, 54 Mev. Les rayons bêta$^-$ sont relativement peu pénétrants. Leur absorption dans la matière dépend de la densité de celle-ci et de l'énergie des particules.

Le rayonnement bêta$^-$ des radio-éléments usuels est complètement absorbé par une couche de 5 à 15 mm d'eau ou de tissu mou. Ainsi le radiophosphore 32 P d'énergie maximale (E max. = 17 Mev) a une portée maximale de 7 mm.

On a pu d'ailleurs établir une relation approximativement

logarithmique entre la quantité de rayonnement et l'épaisseur du milieu traversé par ce rayonnement.

Une conséquence de ce faible pouvoir de pénétration des rayons bêta est la facilité des mesures de protection contre les dangers d'irradiation extérieure. Mais par ailleurs cette facilité de protection s'accompagne d'une grande difficulté de la dosimétrie, si le rayonnement est peu énergétique.

b) Propriétés des émissions gamma

Le rayonnement gamma est un rayonnement électromagnétique de courte longueur d'onde, parfaitement assimilable aux RX. S'agissant de radiations presque mono énergétiques, il n'y a pas de spectre d'énergie large, comme pour les particules bêta.

Beaucoup de radio-isotopes émettent en se désintégrant plusieurs rayonnements gamma d'énergie différente. Ce rayonnement gamma a un pouvoir très pénétrant comme les rayons X. Son absorption dépend de l'énergie du rayon incident et de la densité du matériau absorbant.

Il faut ici un écran de plomb de plusieurs centimètres pour absorber à 90 % un rayonnement gamma de moyenne intensité.

Signalons que de nombreux radio-isotopes bêta s'accompagnent d'un rayonnement gamma.

Les conséquences de ces propriétés seront des risques plus grands lors des manipulations et la nécessité d'une protection plus importante et plus rigoureuse.

c) Unités

L'unité de quantité de matériau radio-actif est le curie (C). Il correspond à la quantité de radio-élément se désintégrant à la cadence de $3,7 \times 10^{10}$ atomes par seconde (1 gr de radium).

En biologie on utilise beaucoup de millicurie et le microcurie. Il n'y a pas de relation simple entre le nombre de curies et le nombre d'atomes, ou le poids d'une quantité donnée de radio-isotope. On peut cependant déterminer approximativement ces relations en connaissant la période (T) et le poids atomique du radio-élément (A) ; on utilise la formule suivante qui donne le poids d'un curie :

$$7,65\ T\ A \times 10^{-6}\ \text{mgr} \qquad T \text{ en jours}$$

. L'intensité d'un rayonnement est la quantité d'énergie qui, par unité de temps, traverse une unité de surface perpendiculaire à la direction du rayonnement. Elle s'exprime en ergs/cm2/sec.

. Le problème du choix des unités de doses de radiations ionisantes est complexe et demeure encore discuté. Plusieurs unités d'absorption ont été adoptées, le "rad" est le plus couramment employé. Cette unité est applicable aux rayonnements corpusculaires comme aux rayons X ou gamma.

Le "rad" correspond à une absorption d'énergie de 100 ergs par gramme de substance irradiée.

A intensité de rayonnement égale, le nombre de rads dépend du type de rayonnement et de la nature du tissu exposé.

3 - Dosimétrie

E. P. CRONKITE (24) a défini les paramètres suivants :

- dose de transit D : dose de radiation reçue par une cellule au cours d'une seule traversée du champ d'irradiation.
- volume du shunt dans le champ d'irradiation : V_R
- R : taux de radiations en "rads" délivré en une minute dans le shunt.

d'où la relation $D = V_R \times R$

D'autre part, on peut établir la formule qui permet de calculer la dose moyenne au cours d'une irradiation $D\bar{X}$

- V_B (blood volume) = volume de sang total
- T : temps mis pour un volume équivalent à V_B pour traverser le shunt.
- T_t : durée totale de l'irradiation

$$D\bar{X} = V_R \times T_t \times R = D \times T_t$$

V_R ou débit minute dans le shunt est peu important par rapport à V_B, selon les dispositifs, il varie d'une centaine à quelques centaines de cm3, V_B étant de l'ordre de 5 litres environ.

Il faudra donc un temps d'irradiation moyen, d'1/2 heure à 1 heure avant que l'équivalent de V_B soit passé dans le champ d'irradiation. Mais ceci n'implique pas que tout le sang soit passé par le shunt en une seule séance et que toutes les cellules aient été irradiées. (63)

Les cellules irradiées retournant, elles, dans la circulation générale, vont se mêler aux cellules non irradiées. Elles peuvent à nouveau emprunter le shunt avant que l'équivalent de V_B ait traversé le champ d'irradiation.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur ce problème de probabilité et ont démontré que la distribution moyenne de la dose d'irradiation est fonction du nombre de passages de l'équivalent de V_B.

Exemple : Pour un débit de 100 cm3/mn et un volume de sang total V_B de 5 litres, il faut 50 minutes pour que V_B traverse une fois le shunt. Se référant à l'équation de Poisson on a calculé qu'au cours d'un seul passage de l'équivalent de V_B seulement 63 % des cellules de V_B avaient traversé au moins une fois le champ d'irradiation, tandis que certaines cellules seront passées 2 ou 3 fois.

Mais si le temps d'irradiation T_t augmente, la probabilité d'irradiation des différentes cellules sanguines augmente aussi. On a calculé que pour une fréquence de passage de 3, le taux de cellules non irradiées tomberait à 0, 05 % environ. (47-51)

Le temps d'irradiation par séance est donc très important ; il détermine le taux des cellules irradiées. Et ainsi, $D\bar{X}$ est de peu d'intérêt dès lors que T_t est suffisamment long pour permettre le passage de la quasi totalité de V_B.

Les définitions rappelées ci-dessus vont nous permettre d'entreprendre l'étude, sans entrer dans des détails techniques de construction, des différents dispositifs conçus par chaque école et de comparer ensuite leurs résultats.

B - Les appareils

Le dispositif idéal devrait être léger, peu encombrant, aisément transportable au lit du malade, d'un maniement facile, sans risques pour le manipulateur et d'un prix de revient limité. Ce sont autant de qualités difficiles à réunir sur un même appareil.

1 - Les émetteurs bêta

Le rayonnement bêta pour de faibles intensités est peu pénétrant, mais si des doses importantes doivent être utilisées, il devient inévitable de recourir à des "remparts" de protection en métaux denses (Pb, Bi ou Tg). GARRET et LATHJA (Manchester) utilisent dans leur expérience d'irradiation extracorporelle une source de rayons bêta, émis par du Sr 90.

Le sang provenant de l'artère radiale s'engage dans un serpentin en nylon de 2 mètres, disposé autour de la source et

revient vers la circulation par la veine de l'avant-bras, sans l'appoint d'une pompe pour régulariser le débit.

La dose de transit peut être réglée en faisant simplement varier le nombre de spires du serpentin en nylon.

L'appareil permet d'irradier 24 volumes de sang par 24 heures et de délivrer en moyenne 10 000 rads par 24 heures. Ce dispositif présente l'avantage d'être peu encombrant, il est utilisable au lit du malade.

2 - Emetteurs gamma

Ils peuvent fournir des doses de transit plus importantes mais leur encombrement et leur poids très élevé constituent de sérieux inconvénients.

Ils permettent toutefois de déterminer les doses d'irradiations délivrées, du fait des propriétés mêmes du rayonnement gamma.

Ces doses d'irradiations peuvent elles aussi être variables, suivant la longueur du serpentin dans le four d'irradiation et le taux de radio-activité de la source, plus facilement décelable ici. Le contrôle de la dosimétrie des émetteurs gamma est beaucoup plus sûr.

La résistance aux radiations du matériau utilisé pour le shunt extravasculaire (polyéthylène, polyvinyle...) doit être prise en considération. Selon des calculs de résistance, pour des doses totales accumulées de 40 à 60 x 10^6 rads, le serpentin en plastique devient cassant et pratiquement inutilisable. Or, dans les émetteurs gamma, la répartition des doses absorbées par les parois du tube et le sang circulant est à peu près uniforme, tandis que dans les émetteurs bêta, les parois du serpentin retiennent une plus grande partie du rayonnement par rapport au sang circulant, la résistance du serpentin est donc moindre.

CRONKITE, SCHIFFER et Col. utilisent une source de rayons gamma émis par le Cs^{137} 4 000 Ci. (58-59)

FIELD utilise aussi une source de Cs^{137}. Son appareil est suffisamment compact et mobile, malgré une protection plombée entourant la source radio-active, pour être disposé au chevet du malade. (30)

ANDERSEN, KILLMANN (Copenhague) irradient par rayons gamma avec une source de Co^{60} au début 840 Ci, ensuite 750 Ci. (1)

HOLLARD et Coll. en France ont été les premiers à utiliser un appareil à émission gamma. Il a bien voulu nous confier le schéma des deux appareils créés au Centre d'énergie nucléaire de Grenoble : le premier est destiné à l'animal, le second aux applications humaines. (41)

a - Irradiateur expérimenté sur sang bovin (Fig. 3 et 4)

Cet irradiateur, destiné à des irradiations de sang extracorporelles, contient actuellement une source de Co^{60}, dont l'activité est d'environ 1 500 curies.

Cette source est disposée au centre d'une cloche de plomb mobile. En position de stockage, la chambre d'irradiation est accessible et permet une mise en place facile du manchon de graphite porteur du serpentin de circulation extracorporelle. En position irradiation, la cloche contenant la source s'avance, et par l'intermédiaire d'une crémaillère vient se loger au centre du manchon de graphite.

La dosimétrie a été effectuée par la méthode de Fricke.: le principe de détermination des doses de transit a été exposé dans la note INT/SPLHA 67-155 du 10-2-1967 avec le principe de mesure et le montage expérimental.

La dose de transit varie avec la vitesse de la circulation, donc avec le débit pour une section donnée de la tubulure enroulée autour du manchon de graphite.

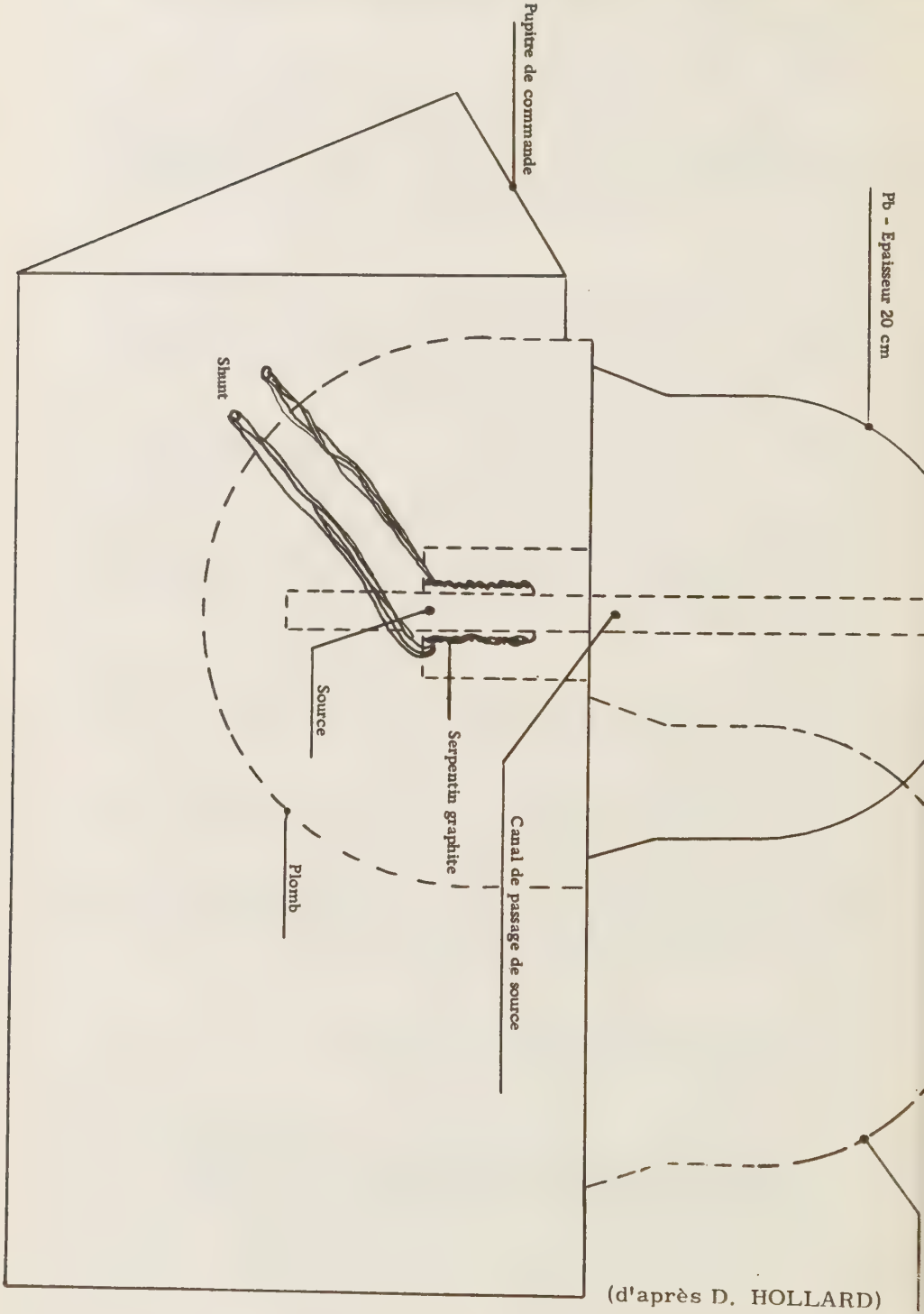
Le débit peut être calculé à partir de la mesure de la vitesse du courant sanguin, mesure basée sur l'effet Doppler Fizeau (utilisation des ultrasons)

V = vitesse du fluide
S = section de la tubulure

$$V = k \frac{d}{s} \quad \text{ou } d = kVS$$

La dose de transit est inversement proportionnelle au débit et proportionnelle à la section du tube.

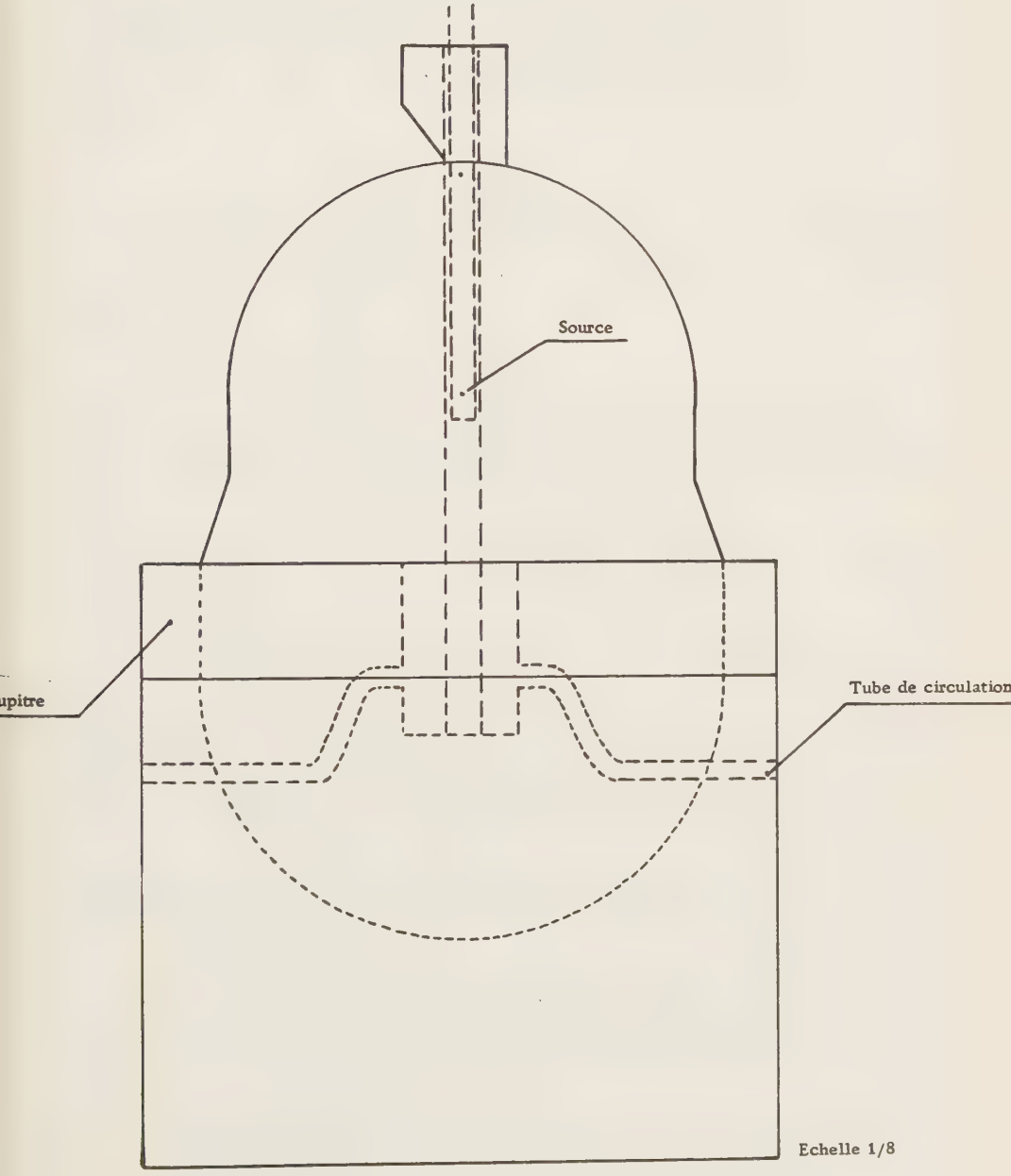
Fig. 3 - IRRADIATEUR EXTRACORPOREL POUR L'ANIMAL (CENG)



(d'après D. HOLLARD)

IRRADIATION EXTRACORPOREL POUR L'ANIMAL (CENG)

Figure 4



(d'après D. HOLLARD)

Résultats expérimentaux : Pour toutes les mesures, nous avons utilisé un tuyau de plastique de 4 mm de diamètre intérieur.

Sur le manchon de graphite, nous avons désigné les points d'entrée ou de sortie du tuyau sur une même face par les lettres A - B - C etc... et les points d'entrée ou de sortie sur l'autre face par les lettres E' - F' - G'.

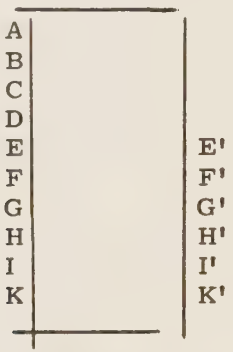


Schéma des différents circuits empruntés par le sang irradié.

Les mesures ont été faites pour diverses configurations d'irradiation, telles que l'entrée du tuyau soit sucessivement en A - B - C ... et que la sortie soit toujours en K'. La longueur de tuyau située à l'extérieur du manchon de graphite était de 10 cm à l'entrée et de 10 cm à la sortie.

Appelons D_t AK la dose de transit relative à une configuration d'irradiation telle que le tuyau entre en A dans le manchon de graphite et sorte en K. Cette dose comprend la dose de transit absorbée dans la partie du tuyau extérieure au manchon mais située dans la chambre d'irradiation.

La dose de transit est la dose absorbée par 1 cm3 de sulfate ferreux durant un passage dans la chambre d'irradiation à un débit donné.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant. Toutes les doses sont exprimées en rads et rapportées à un débit de 200 cm3/mn.

d = 200 cm3/mn diamètre intérieur du tuyau 4 mm					Longueur de tuyau extérieur au manchon = 2 x 10 cm.				
	D_tAK'	D_tBK'	D_tCK'	D_tDK'	D_tEK'	D_tFK'	D_tGK'	D_tHK'	D_tIK'
dose de transit rads	1280	1210	1175	1090	930	800	620	450	288

Tous ces résultats sont donnés avec une précision de 10 %."
Ces valeurs permettent d'établir une courbe sur laquelle nous pouvons déduire graphiquement la valeur de la dose de transit pour chaque spire. Ces doses sont représentées sur le tableau précédent.

Calcul d'une dose de transit :

" A partir de ces valeurs données dans le tableau précédent on peut calculer la dose de transit absorbée par 1 cm3 de sang, quelle que soit la configuration d'irradiation, à condition d'utiliser une longueur de tuyau de 10 cm de chaque côté entre le manchon de graphite et la sortie de la chambre d'irradiation.

Le processus de calcul est exposé dans la note INT/SPLHA 67 - 155.

Conclusions : avec une source de Co^{60} de 1500 Ci, cet irradiateur permet d'obtenir des doses de transit s'étalant entre 1300 rads et 120 rads, à condition que l'on utilise un tuyau de 4 mm de diamètre interne, et un débit de 200 cm3/mn. La dose maximale correspond à la configuration d'irradiation AK' et la dose minimale à la configuration AB."

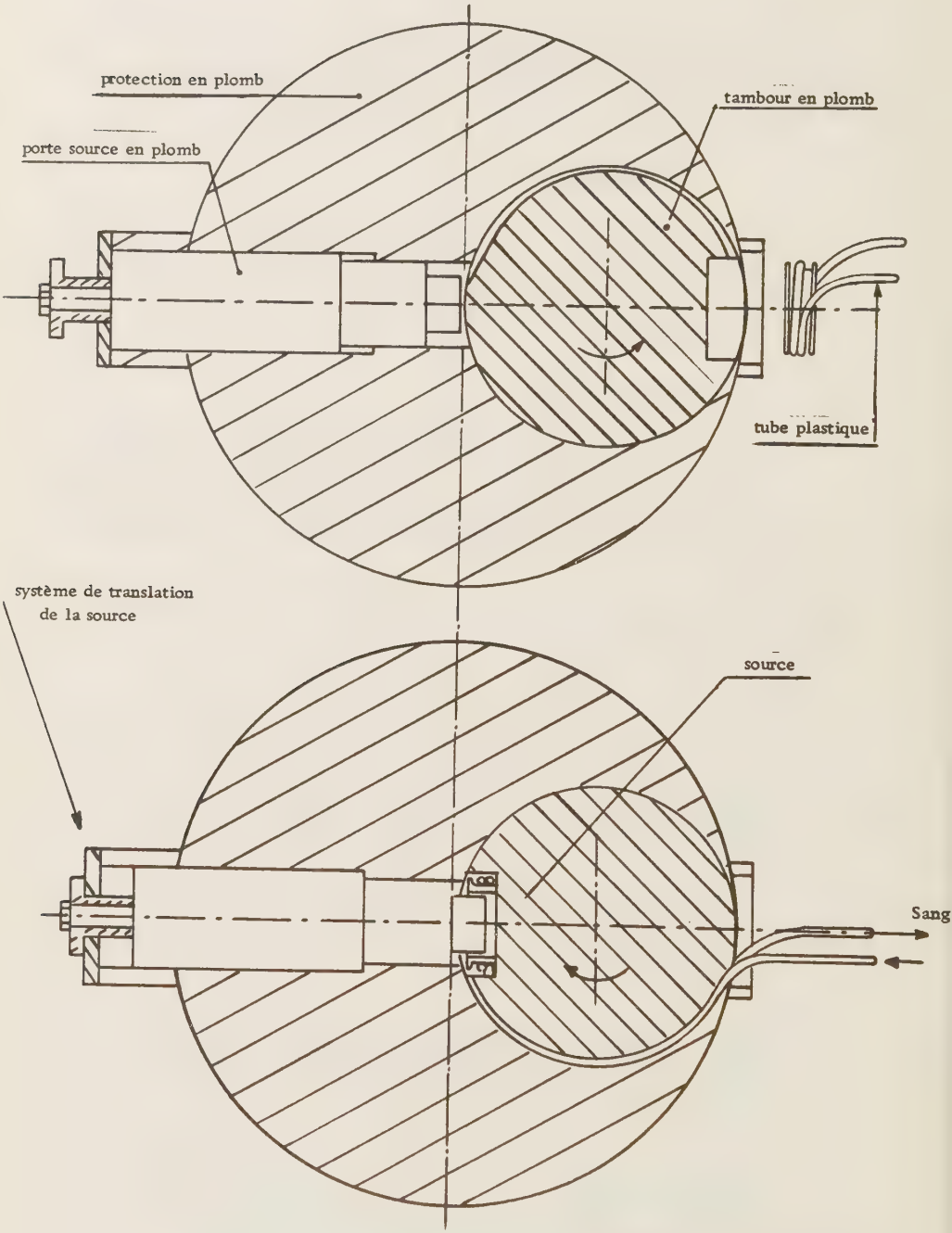
b - Irradiateur expérimenté sur sang humain (Fig. 5 et 6)

Il est destiné à irradier le sang humain à l'aide d'une source radioactive de césium 137.

". Conditions imposées : le sang doit circuler dans un tube de matière plastique spéciale. Ce tube est stérilisé et connecté avant d'être enroulé autour de la source, et ne doit pas être pollué pendant sa mise en place.

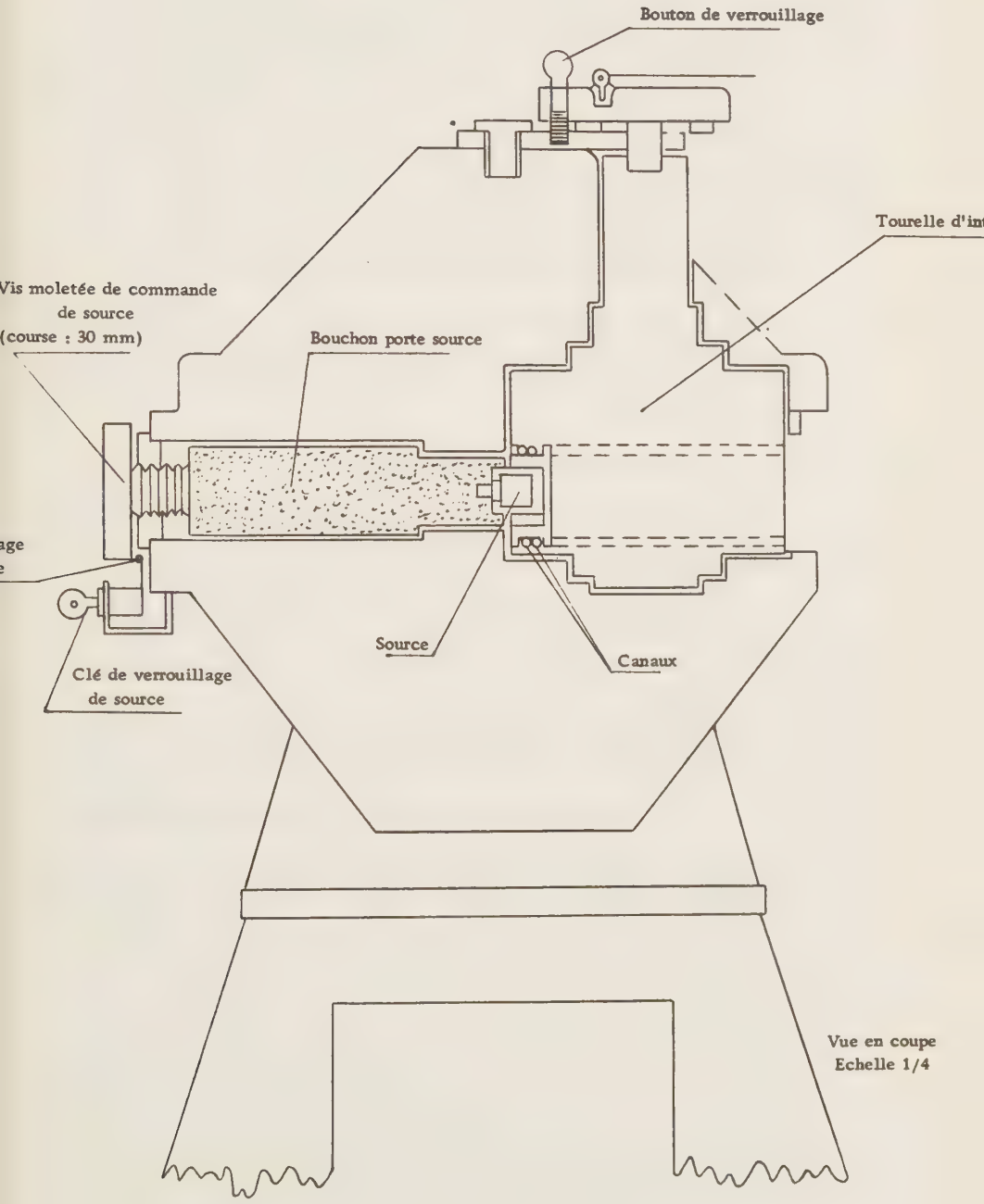
La protection biologique autour de la source ne doit jamais être interrompue au cours de ces opérations. Enfin, le dispositif ne doit pas dépasser un poids de 500 kg. de façon à être transportable sur les planchers d'hôpitaux.

Fig. 5 - IRRADIATEUR EXTRACORPOREL CHEZ L'HOMME (CENG)



(d'après D. HOLLARD)

Fig. 6 - APPAREIL D'IRRADIATION EXTRACORPORELLE CHEZ L'HOMME (CENG)



(d'après D. HOLLARD)

. Description de l'appareil : la source est placée sensiblement au centre d'une protection de plomb. Elle est fixée sur un porte-source amovible. Un tambour de plomb dont le diamètre est à peu près égal au rayon de la protection comporte une cavité cylindrique à sa périphérie. Cette cavité reçoit le tube plastique préalablement enroulé sur une bague. Les spires de tube plastique sont placées sur le tambour lorsque la cavité de celui-ci se trouve devant la fenêtre de sortie. Le tambour est ensuite tourné de 180° pour amener les spires de tube plastique au centre de la protection en face de la source.

La source radio-active est alors faiblement translatée pour l'introduire au centre de la bague support des spires.

Les deux parties du tube (entrée et sortie) passent dans deux rainures usinées à la périphérie du tambour avec chicanes, de façon à offrir la plus grande protection possible contre le rayonnement.

. Avantages de ce dispositif :

- ce dispositif permet l'introduction et l'extraction du tube d'irradiation, sans interrompre la protection contre le rayonnement.
  Cet appareil peut donc être manipulé dans un lieu quelconque, sans équipement spécial.
- sa forme, grossièrement sphérique, lui donne un poids minimum.
- le porte-source verrouille le tambour en position d'irradiation.

. Nouveautés par rapport aux appareils existants :

- le tube d'irradiation est très facilement amovible tout en restant protégé du rayonnement.
- ce tube peut être mis en place après avoir été stérilisé et connecté aux autres appareils."

3 - Sources de Rayons X

Rappelons que les RX, comme les rayons gamma, appartiennent au groupe des radiations électromagnétiques. De nature ondulatoire, les longueurs d'ondes de ces radiations sont très petites. Leur pouvoir de pénétration est aussi très élevé et ils sont d'autant plus "pénétrants", qu'ils sont plus durs, c'est-à-dire que leur longueur d'onde est plus courte. Bien que l'usage du "rad" se généralise de plus en plus pour toutes les radiations ionisantes, il est encore courant d'utiliser pour

les RX, une unité physique, le Roentgen "R", qui n'est pas valable lorsqu'il s'agit d'apprécier un effet biologique.

Le Roentgen est seulement une "unité de dose" d'exposition de RX ou R gamma, telle que l'émission corpusculaire associée produise dans un cm3 d'air (à 0° et 760 mmHg) des ions transportant une unité électrostatique d'électricité des deux signes.

Quelques auteurs (THOMAS et Col., EVERS), toujours avec le même dispositif ci-dessus décrit, ont soumis le sang de leur malade à une source de RX, en modifiant le nombre de spires du serpentin et la distance serpentin/ampoule de RX pour obtenir des doses de transit variables. (57 - 65)

WOLF et HUME ont aussi utilisé cette méthode (42)

II - RESULTATS CLINIQUES

L'I. E. C. S. permet ainsi d'irradier le sang et de ne pas modifier les organes hématopïétiques.

Elle ne provoque aucun trouble de l'équilibre hydroélectrolytique.

Les résultats seront fonction de la sensibilité des cellules (essentiellement le lymphocyte), de la dose de transit, de la durée de l'irradiation et d' l'importance du pool circulant des cellules à détruire (voir fig. 7, p. 33).

La figure 7 représente schématiquement les rapports existant entre les tissus, le sang, les voies lymphatiques et l'appareil d'irradiation. (24)

Une grande partie des lymphocytes sanguins rejoignent les ganglions pour repasser ensuite dans la circulation sanguine par les vaisseaux lymphatiques. Beaucoup de lymphocytes vont directement dans la rate, y séjournent quelques heures avant de retourner eux aussi dans la circulation sanguine.

S'il existe un échange permanent entre le sang et les tissus lymphoréticulaires, il n'est pas illogique de prévoir, après I. E. C. S une lymphopénie accompagnée d'une diminution, au moins transitoire, du volume des adénomégalies.

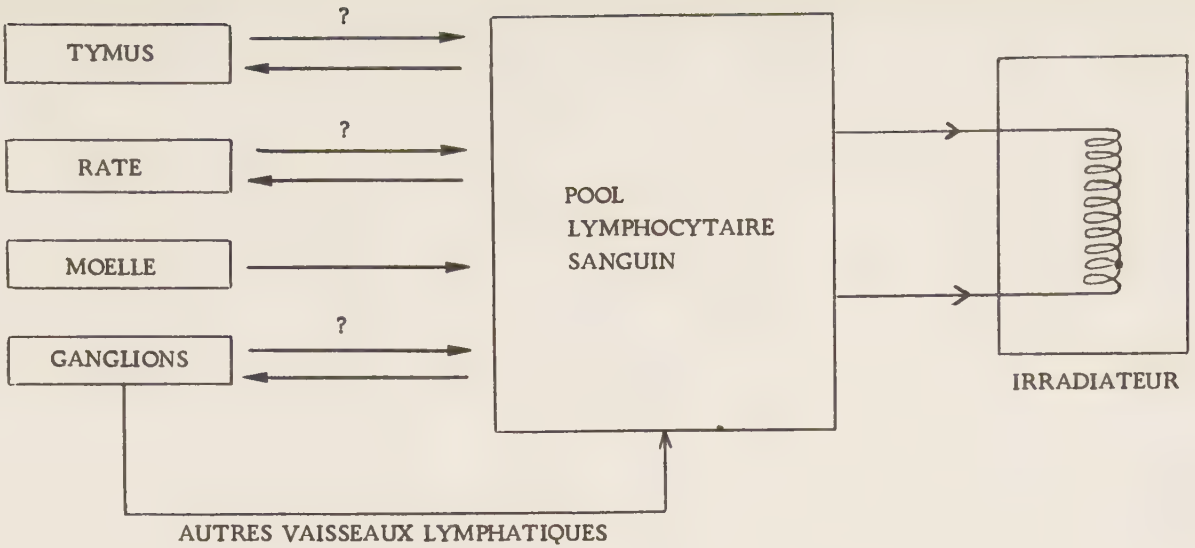


Fig. 7 - CIRCULATION LYMPHOCYTAIRE D'APRÈS CRONKITE

1 - Résultats dans la leucémie lymphoïde chronique

- E. P. CRONKITE, L. M. SCHIFFER, P. STRYCKMANS
- V. ANDERSEN, S. A. KILLMANN
- J. V. GARRETT, L. G. LATHJA
- E. O. FIELD
- T. M. FLIEDNER
- E. D. THOMAS et R. STORB
- W. T. EVERS
- T. A. J. PRANKERD
- D. HOLLARD

ont déjà publié leurs résultats.

. CRONKITE-SCHIFFER (21-58-59-60)

Ces auteurs ont soumis 18 malades à une I. E. C. S. quotidienne de plusieurs heures. Tantôt la source utilisée a été du Cs^{137}, tantôt il s'agissait d'une source de Co^{60} de 3.000 curies, construite de manière à pouvoir modifier la longueur du tube enroulé autour de la source et la distance tube/source. La dose de transit a varié ainsi de 236 à 498 rads. L'âge moyen des malades se situait autour de 63 ans, et la plupart avait atteint un stade avancé de l'évolution de leur maladie. Plusieurs avaient déjà été traités soit par chimiothérapie, soit par radiothérapie.

Le traitement par I. E. C. S. s'est étendu pour la plupart des malades sur plusieurs semaines. Une séance quotidienne d'abord, tous les deux jours et même seulement 2 fois par semaine ensuite. Dès les premiers jours d'irradiation la lymphocytose a rapidement regressé. La chute du nombre des lymphocytes peut se représenter par une courbe exponentielle, mais la pente des exponentielles est variable d'un malade à l'autre. Il suffit de se reporter aux courbes montrant l'évolution de la lymphocytose sanguine chez 4 patients au cours de l'I. E. C. de leur sang, dans les mois qui suivent et après arrêt du traitement.

(voir figures n° 8, 9 et 10)

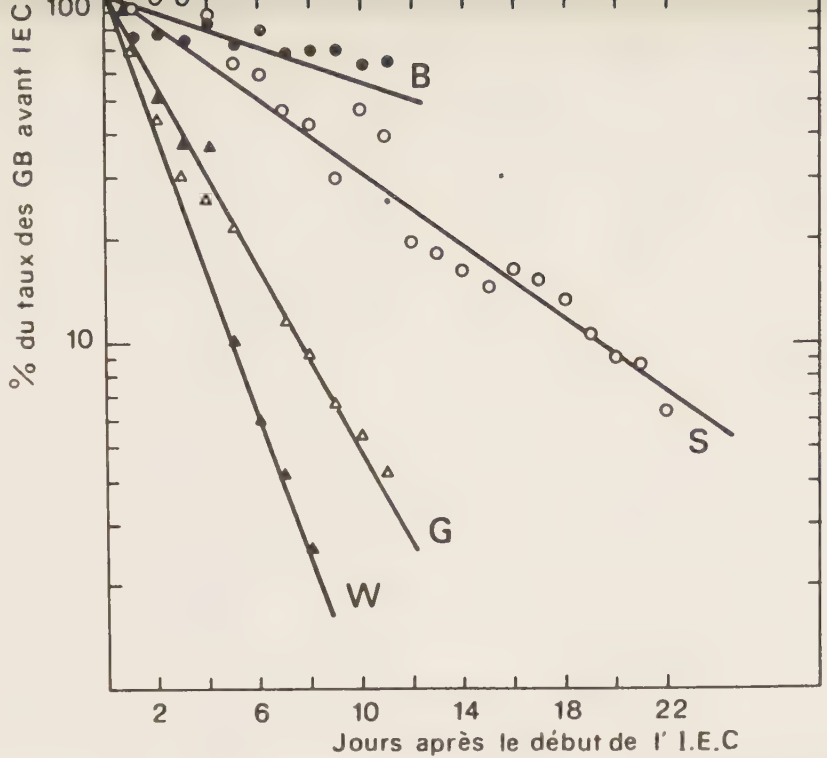


Fig. 8 - *Evolution de la lymphocytose sanguine* (exprimée en % de la valeur avant l'IECS) au cours de l'IECS de 4 patients, chez qui les doses de transit et les volumes de sang irradiés étaient similaires.

(d'après E. P. Cronkite et Col.)

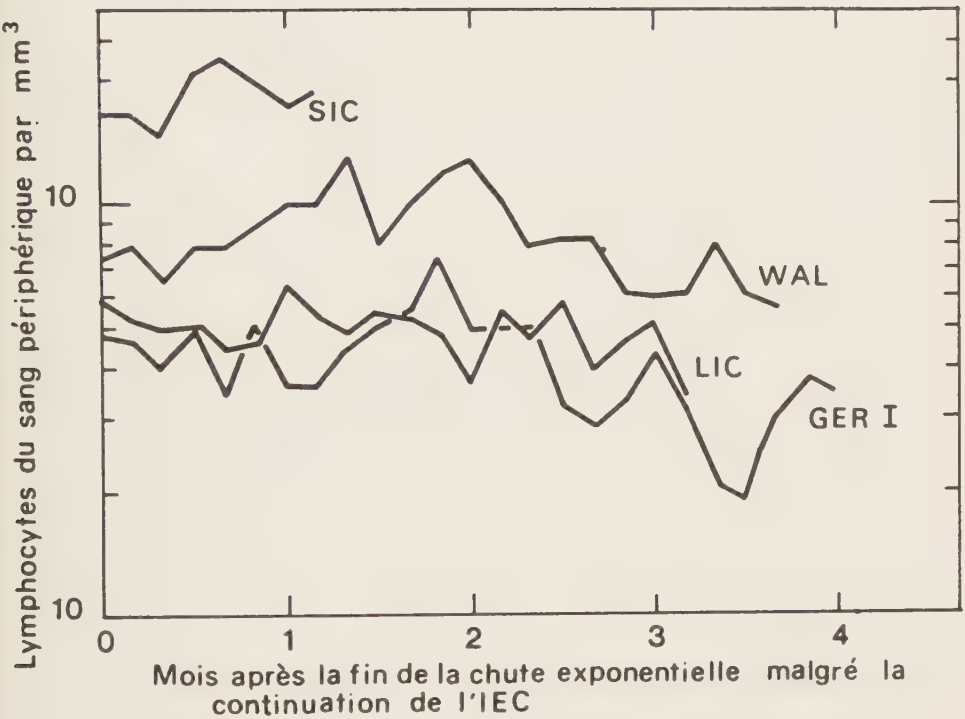


Fig. 9 - ***Evolution de la lymphocytose sanguine,*** **après la chute exponentielle de la lymphocytose, malgré la continuation du traitement par IECS.**

(d'après E. P. Cronkite et Col.)

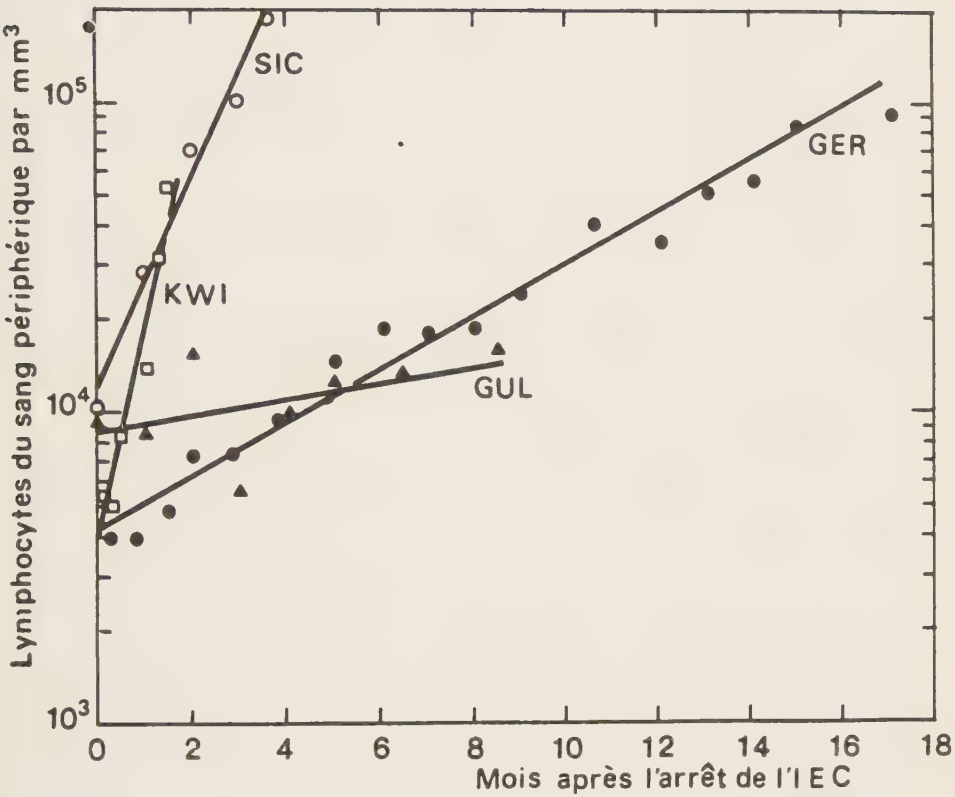


Fig. 10 - *Evolution de la lymphocytose sanguine* après arrêt de l'IECS.

(d'après E. P. Cronkite et Col.)

Il semble aussi, malgré une irradiation continue, difficile de faire tomber le chiffre des lymphocytes au-dessous d'un certain taux obtenu après quelques jours de traitement.

La remontée de la lymphocytose a varié encore selon les malades, chez un malade la lymphopénie obtenue s'est maintenue plusieurs mois, après l'arrêt du traitement.

L'I. E. C. S. chez 5 malades a été suivie d'une régression plus ou moins importante des adénomégalies et parfois même de la splénomégalie, sans que jamais l'importance de cette régression atteigne celle de la diminution du nombre des lymphocytes dans le sang.

L'absence d'effet toxique a été vérifiée sur la moelle. Dans quelques cas a été observée seulement une augmentation de l'erythropoïèse et de la mégacaryopoïèse.

Le nombre des réticulocytes peut s'élever ainsi que celui des plaquettes, mais il a été observé aussi une faible diminution de ces éléments chez quelques malades.

Les effets secondaires ont toujours été minimes, bien que l'uricémie se soit constamment élevée, après la première séance d'irradiation ; elle n'a jamais eu d'expression clinique.

Enfin les complications hémorragiques et infectieuses secondaires au shunt furent mineures.

Une complication survenue chez plus de la moitié des malades a été l'apparition de fièvre et frissons au cours des deux premières séances d'irradiations. Ni infection, ni réaction médicamenteuse n'ont pu expliquer ce phénomène.

. ANDERSEN ET KILLMANN ont traité de leur côté 11 leucémies lymphoïdes chroniques par I. E. C. S., mais avec une source de 60 Co. Les doses de transit étaient de 405 à 720 rads, les séances quotidiennes, là 2 heures par jour au début pour atteindre rapidement une durée de 6 heures, ce qui correspondait à une irradiation de 3 à 6 V_B par jour. (1)

La durée totale du traitement a été en moyenne de 4 semaines. Deux cas d'infection bénigne due au shunt ont été notés et traités rapidement par antibiotiques. Mais une certaine tendance à la coagulation, s'est manifestée dans le shunt chez la plupart des malades, ce qui a nécessité l'administration de 10 à 15 000 U d'Héparine dès le début de l'expérience. Par la suite, aucun trouble de la coagulation n'était constaté.

Résultats : Dans chaque cas, la diminution du taux de lymphocytes a été en moyenne de 12 à 30 % par jour. Cette diminution de la

lymphocytose s'est accompagnée d'une régression considérable des adénomégalies chez 10 sujets.

Six malades ont vu leur état général s'améliorer et parmi les huit qui ont été suivis après la fin de leurs séances d'irradiation, cinq ont présenté une amélioration de leur médullogramme. Une réticulocytose avec chute du taux de l'hémoglobine, a été constatée dans dix cas pendant le traitement.

L'étude des globules rouges et des plaquettes avant et après irradiation accuse une diminution légère de ces éléments. De même les granulocytes ont diminué légèrement lors de l'irradiation. L'hémostase et la fibrinolyse ne semblaient pas touchées, la concentration des immuno-globulines sériques n'a pas varié.

Une observation plus détaillée d'un de ces 11 malades, illustre l'efficacité de la technique d'ANDERSEN.

Etude clinique : Il s'agit d'un homme de 78 ans. Sa leucémie lymphoïde chronique est connue depuis plus de 2 ans. Aucun traitement n'a été efficace. L'évolution n'est pas contrariée en particulier par le Chlorambucil. L'hyperleucocytose atteint 500 000 globules blancs/mm3. L'anémie est profonde. Le malade présente de volumineuses adénopathies avec une splénomégalie importante

Résultats : La chute lymphocytaire est en moyenne de 13 % par jour. L'importance des adénomégalies, de la rate et du foie diminue considérablement. Cette amélioration n'a cependant duré que quelques mois. Voir Fig. ci-contre :

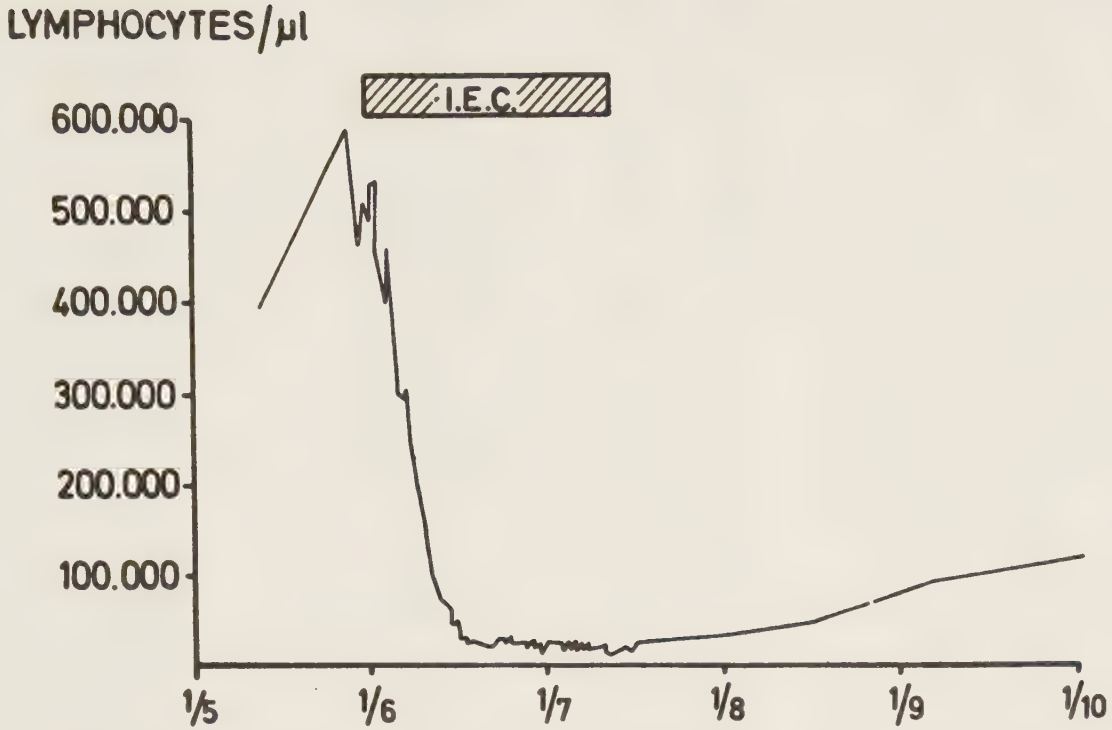


Fig. 11 - **Taux des lymphocytes dans le sang pendant une I.E.C.S., chez un malade atteint de leucémie lymphoïde chronique.**

(d'après V. Andersen)

. GARRETT et LATHJA rapportent de leur côté 4 observations de L. L. C. traitées par I. E. C. S. avec Sr90 (strontium 90). (35-57)

Conditions : La dose totale reçue par le sang de ces malades se situe entre 18 000 et 35 000 rads, délivrés d'une manière continue au cours d'une séance de plusieurs dizaines d'heures, qui a parfois été renouvelée.

Ces auteurs pensent que dê telles doses sont suffisantes pour faire disparaître pratiquement tous les lymphocytes circulants ce qui aurait pour effet de provoquer le passage de cellules non irradiées provenant des tissus lymphatiques, cellules qu'on peut encore détruire. Ainsi, peu à peu le pool de lymphocytes extra-vasculaires subirait l'action des radiations ionisantes.

Nous rapporterons à titre d'exemple une observation publiée par GARRETT.

Clinique : Il s'agit d'un homme de 57 ans, atteint de L.L.C. diagnostiquée depuis 4 ans, déjà traitée par corticothérapie et chlorambucil sans grand succès. Plusieurs transfusions ont été effectuées.

A son admission à l'hôpital, ses globules blancs atteignaient le chiffre de 192 000 dont 11 % étaient des lymphoblastes. L'hémoglobine était basse : 8,9 g. La thrombopénie était marquée 32 000 plaquettes. Les pétéchies étaient nombreuses.

Conditions d'irradiation : Ce malade a reçu 30 000 rads en 3 jours.

Résultats : La leucocytose a diminué brutalement pour atteindre 11 000 GB/mm3 à la fin du traitement. Cette chute s'est prousuivie pendant une dizaine de jours. Les lymphocytes cependant se maintenaient dans la proportion de 78 % des cellules blanches. Les plaquettes n'ont pas varié. Mais un mois après la lymphocytose a recommencé à s'élever. En 2 mois, elle a déjà atteint 67 000. Cliniquement, l'état du malade demeurait amélioré ; il ne présentait plus de pétéchies, mais sa splénomégalie n'avait pas varié, à la palpation sa rate était seulement moins tendue. Il n'a pas été jugé utile de faire appel à la chimiothérapie après l'irradiation.

Deux mois et demi après le malade est malheureusement décédé d'une hépatite virale.

Les trois autres malades, traités eux aussi auparavant par chimiothérapie et corticothérapie, ont connu une chute aussi brutale de leurs globules blancs après la fin de l'irradiation. Deux ont même présenté une diminution du volume de leur rate et de leurs ganglions. Mais la régression de la splénomégalie n'a pas été accompagnée d'un changement de l'aspect de la moelle très infiltrée par les lymphocytes et les lymphoblastes.

Dans un cas, une seconde séance d'irradiation a été nécessaire devant la réascension rapide des leucocytes 5 jours après la première séance. Chaque fois après l'arrêt de l'irradiation le chiffre des lymphocytes remontait lentement au taux initial.

Aucune complication clinique n'a pu être imputée au traitement.

Un bilan biologique assez complet n'a révélé chez ces malades ni hémolyse, ni montée de la bilirubine, ni chute du taux des haptoglobines. L'uricémie s'élevait légèrement; l'uricosurie par contre s'élevait durant l'irradiation sans survenue de complication et revenait à des taux normaux 48 heures après irradiation. Dans le sérum, il a été constaté chez 3 malades une baisse de la sérum-albumine. Enfin, la réticulocytose, la remontée du taux de l'hémoglobine et des plaquettes annonceraient une rémission.

Toutes ces constatations laissent supposer qu'une partie des lymphocytes des ganglions et de la rate peuvent être facilement mobilisables. En réalité, l'interprétation des incidences constatées est difficile quant à la cinétique lymphocytaire.

. FIELD et Col. rapportent 4 cas d'application de l'I. E. C. S. dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphosarcome. Ils insistent sur la nécessité d'obtenir le maximum de renseignements sur la cinétique de la circulation des cellules leucémiques pour établir un traitement adapté,(30 - 57).

L'efficacite de la méthode est fonction de l'importance du pool lymphocytaire extravasculaire et de sa communication avec le pool vasculaire. Ce traitement serait le plus efficace et le plus durable si le pool extravasculaire etait plus important et communiquait facilement avec le pool vasculaire. L'échec du traitement est dû soit à une résistance des cellules, soit à une insuffisance de durée d'irradiation, soit à une absence de communication entre lymphocytes circulants et ceux du pool extravasculaire.

Une première observation (échec par insuffisance d'irradiation) et une seconde plus favorable (communication facile entre les deux pools) illustrent ces notions.

1er cas : diagnostic de lymphosarcome. D'importants ganglions abdominaux sont visibles à la lymphographie. Après une irradiation permanente extracorporelle du sang, pendant 3 jours, à la lymphographie, la régression des ganglions est évidente. Mais très rapidement, ces ganglions se sont à nouveau développés et ont repris leur aspect initial. Ce malade présentait avant l'irradiation une lymphocytose à 30 000 GB/mm3, qui avait régressé pendant l'irradiation d'environ 10 % par jour, pour atteindre le taux de 10 000 GB/mm3.

Cette évolution clinique avec une baisse légère seulement de la lymphocytose et la régression très éphémère des adénomégalies pourrait s'expliquer par une redistribution rapide du matériel lymphocytaire des pools extravasculaires.

2ème cas : Il s'agit d'une leucémie lymphoïde chronique. L'examen clinique révèle de gros ganglions cervicaux et une importante splénomégalie. Le chiffre des globules blancs est ici voisin de 400 000 avant l'irradiation. Chez ce malade , un marquage isotopique des lymphocytes, dont nous verrons l'intérêt dans un prochain chapitre, a montré des échanges rapides

entre le sang et les secteurs lymphatiques extravasculaires. Ici le pool intravasculaire est important.

Irradié 8 heures par jour, ce malade présentait une semaine après un taux de globules blancs aux environs de 20 000. La dose moyenne quotidienne de rayons a été de 2 400 rads.

Le taux des globules blancs s'est ensuite maintenu autour de 20 000. L'auteur dans son observation n'a pas précisé le devenir des adénomégalies ni de la splénomégalie.

. FLIEDNER : l'I. E. C. S. dans le traitement d'une L. L. C. a été marquée par un échec.

Clinique : Il s'agit d'un homme de 46 ans. Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique remonte à 1965. A cette époque, il présentait une hyperleucocytose à 100 000 GB avec 96 % de lymphocytes, une polyadénopathie et une splénomégalie.

Il fut traité d'abord par chimiothérapie, ensuite une irradiation splénique (1280 R) est restée sans effet.

Devant l'importance de la splénomégalie, une splénectomie a été pratiquée en janvier 1966. La maladie a continué à évoluer, elle restait rebelle a la chimiothérapie, lorsque l'I. E. C. S. fut tentée. Le chiffre des globules blancs était alors à 150 000.

Conditions d'irradiation : Source : Cs 137. Débit du shunt 25 à 70 ml/minute.

Dose de transit : 50 - 100 rads.

La durée des séances a été de 3 à 4 heures, correspondant à un volume de sang irradié de 5 à 15 l. Au total, le malade a été irradié au cours de 20 séances soit 57 heures pendant 27 jours.

Résultats : Le taux des globules blancs n'a pas varié. Probablement, selon l'auteur, la dose de transit a été trop faible. D'autres auteurs ont cependant eu des résultats favorables avec des doses de transit plus faibles (THOMAS et col.).

Ne s'agirait-il pas dans le cas de FLIEDNER d'une leucémie particulièrement résistante à toute thérapeutique ?

Déjà un an auparavant, la splénomégalie n'avait pas régressé malgré une irradiation splénique. L'I. E. C. S. a pourtant été poursuivie et la source radioactive remplacée par une source de rayons X. Pour un débit de 70 - 100 ml/mn et une dose de transit 195-460 R (cette dose a même été portée une fois à 904 R pendant 85 mn), les résultats ont été variables mais jamais satisfaisants. Le malade a fait plusieurs poussées fébriles pendant ce traitement par irradiation, et un mois après le début des irradiations par RX, malgré 13 séances avec des doses de transit élevées, le taux des globules blancs demeurait ce qu'il était avant le début de l'irradiation : 130 000/mm3.

Les cellules leucémiques de ce malade présentaient-elles une particulière résistance ?

L'emploi des rayons X dans l'I. E. C. S. a fourni des résultats comparables.

En effet, les six observations publiées récemment par :

. THOMAS, STORB et col. sont assez remarquables. Six leucémies lymphoïdes chroniques ont répondu favorablement au traitement par l'I. E. C. S. au moyen d'une source de R. X. Les doses de transit fournies à ces malades ont été en moyenne 50 - 100 r. pour des temps d'irradiation moyens de 4 à 6 heures (cf. tableau p. 47) un seul malade a reçu pour l'ensemble de sa cure, une dose totale de 48 000 r, c'est le chiffre le plus élevé. (63-64)

Le diagnostic de ces leucémies lymphoïdes chroniques remontait en moyenne à 2 ans. Dans chaque cas, l'I. E. C. S. avait été décidée parce que la chimiothérapie devenait inefficace (Chlorambucil); le chiffre des globules blancs demeurait à un taux très élevé, ou encore parce qu'aucune drogue n'avait entraîné une quelconque rémission. Chaque fois, le traitement par irradiation extracorporelle du sang avait été suivie d'une chute sensible du taux des lymphocytes.

De ces 6 observations cliniques, deux méritent une attention particulière, elles donnent une idée de l'importance de certaines rémissions.

1er cas : Il s'agit d'un homme de 48 ans chez qui on diagnostique en novembre 1963 une leucémie lymphoïde chronique avec une hyperleucocytose à 225 000 globules blancs dont 98 % de lymphocytes. Corticoïdes, Chlorambucil, Vincristine administrés pendant 5 mois sont relativement inefficaces. En mai 1964, l'I.E.C.S. est entreprise à raison d'une séance quotidienne de 3 à 4 heures pendant un mois (cf. fig. 12 p. 44). Les globules blancs tombent alors à 30 000 et cette chute se poursuit encore un mois après l'arrêt du traitement, pour atteindre un taux de 10 000 par mm3.

On observe dans l'année qui suit une lente réascension de ce taux, puis brutalement en octobre 65 un nouveau pic est atteint : 150 à 200 000 GB/mm3.

Le malade depuis son irradiation, avait été sous Prednisone pendant 7 mois. Lorsque la corticothérapie fut suspendue, le taux des plaquettes diminua de 100 000 à 20 000/mm3. En octobre 1965, la corticothérapie à nouveau fut prescrite (20 mg), et fut suivie d'une remontée passagère des plaquettes.

En Juillet 1965, devant une thrombopénie permanente et un taux de globules blancs aussi élevé, une nouvelle série d'I.E.C.S. fut décidée et poursuivie pendant un mois.

A l'examen clinique, on notait alors quelques adénopathies cervicales axillaires, inguinales, une hépatomégalie modérée et une splénomégalie modérée aussi. Le médullogramme révèlait un envahissement lymphocytaire net (864 lymphocytes/ 1000 cellules).

La réponse à seconde irradiation fut encore faborable puisque les globules blancs sont rapidement redescendus autour de 30 000. Mais une thrombopénie importante survenue un mois après, nécessita une splénectomie qui s'avèra efficace.

La corticothérapie qui avait été maintenue après les séances d'irradiation, a été arrêtée 5 mois après, en novembre 1966, elle a d'ailleurs dû être reprise presque aussitôt

en décembre 1966 devant une nouvelle chute des plaquettes. Le malade a bien réagi encore à la Prednisone qui, peu à peu, a été réduite.

En juin 1967, un an après la seconde série d'I.E.C.S., les examens hématologiques sont à peu près satisfaisants :

GB : 23 000/mm3 — 48 % de lymphocytes, 49 % de granulocytes, 3 % de monocytes.

Sur les ganglions, par contre, l'influence de l'I.E.C.S. avait été peu sensible.

Cette longue histoire d'un malade traité à deux reprises par l'I. E. C. S. ouvre de nouveaux espoirs même lorsque l'évolution d'une L. L. C. est devenue rebelle à la chimiothérapie.

2ème cas : Il s'agit d'un homme de 49 ans, dont la leucémie lymphoïde chronique était connue depuis 1950. En 1960, hyperleucocytose : 492 000 et hématocrite : 35 %. Un traitement au Chlorambucil est entrepris alors, dont le résultat fut satisfaisant : les globules blancs sont tombés à 50 000/mm3. Ce taux a pu être maintenu jusqu'en 1964, époque où la prolifération des leucocytes sanguins s'est aggravée en dépit d'une intense chimiothérapie par le Chlorambucil. En avril 1964, au Chlorambucil on substitue un traitement par P 32, resté sans effet appréciable.

En novembre 1964, par corticothérapie, le chiffre des leucocytes retombe à 90 000, mais très rapidement remonte à 200 000. En décembre 1964, l'irradiation splénique est aussi inefficace, du moins son effet est éphémère.

En janvier 1965, les globules blancs dépassent 300 000/mm3. Ni le Chlorambucil, ni la Prednisone ne parviennent à entraver cette prolifération.

Dans ces circonstances cliniques, en septembre 1965, l'I.E.C.S. est décidée. L'hépatosplénomégalie est modérément importante, il n'y a pas d'adénomégalie.

Une séance d'irradiation quotidienne est prescrite pendant une semaine à raison de 8 heures par séance. Six autres séances par la suite, à 1 semaine d'intervalle, ont été nécessaires (voir fig. 13 p. 45).

Sur le plan hématologique : les globules blancs tombent à 87 000/mm3, les plaquettes se maintiennent à 160 000, l'hématocrite se situe à 34 %.

Sur le plan clinique, le volume de la rate est resté pratiquement inchangé. Mais ici il est intéressant de relever que, dans les mois qui suivirent, la diminution des globules blancs se poursuivit pour atteindre un chiffre moyen de 15 000/mm3.

Le traitement par Prednisone qui avait été maintenu depuis les dernières séances d'irradiation ne fut arrêté que quelques mois plus tard en avril 1966. Ce malade a conservé jusqu'à la publication de cette observation (avril 1968) une leucocytose inférieure à 30 000.

Ces deux observations précédentes ont probablement dépassé les espérances des cliniciens.

Les autres malades traités par THOMAS n'ont pas connu une évolution aussi favorable.

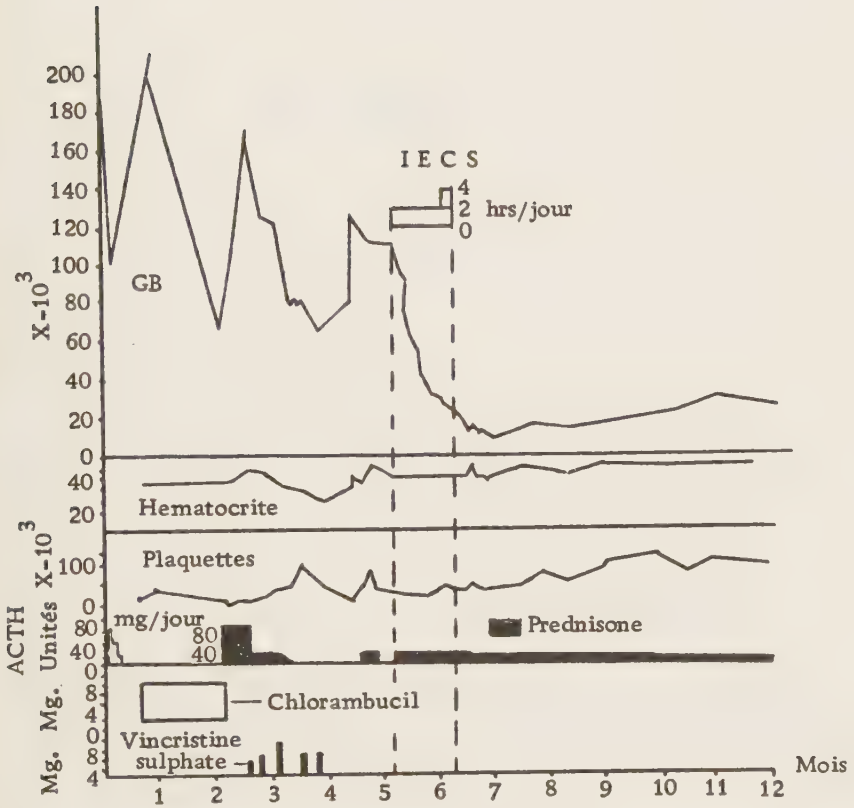


FIGURE 12 - COURBE D'APRES THOMAS et STORB

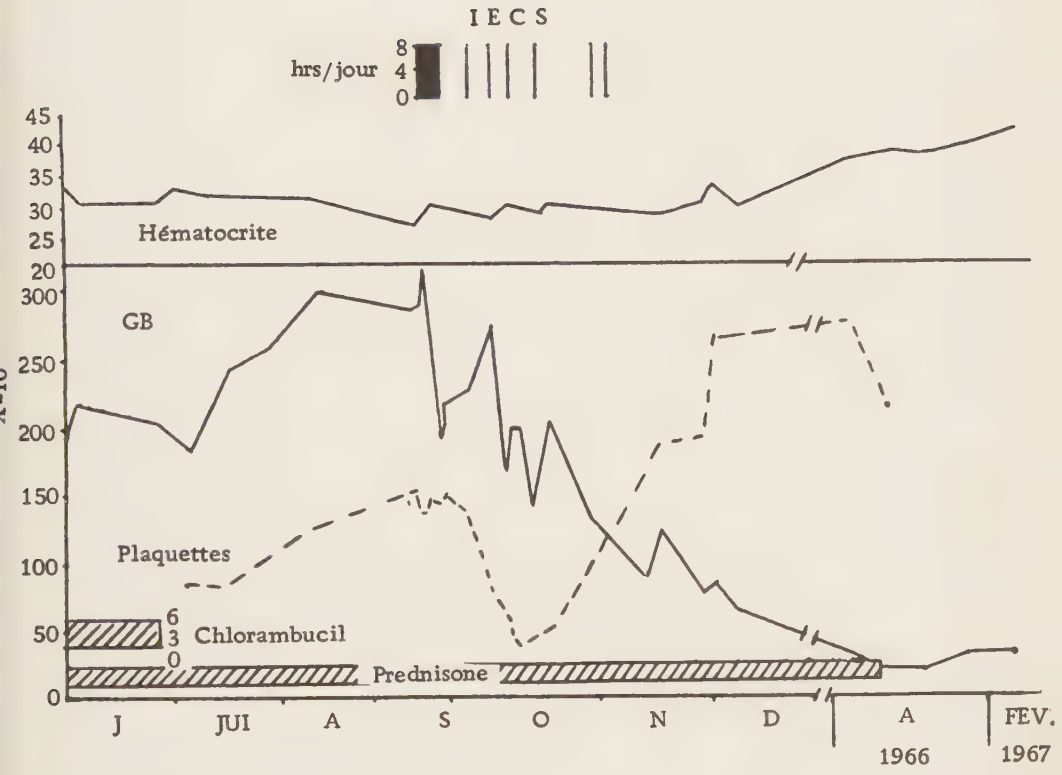


FIGURE 13 - COURBE D'APRES THOMAS et STORB

DONNEES SUR LES EXPERIENCES D'IRRADIATION DE THOMAS ET STORB

Cas N°	Séances d'irrad. en jours	durée de l'I.E.C.S. en heures	volume sang irrad. en ml/heure	dose de transit (rads)	débit ml/mn	volume sang ds l'irrad.	total doses rad. reçues par G.R
	1ère cure :						
	1 - 26	2	2 500	25	150	180	4 775
	27 - 32	2					
	2ème cure :						
1	1 - 2 4 - 16	6	6 940	67	115	156	14 750
	18 - 30						
	3	3	6 600	71	110	156	378
	17	4	9 150	77	101	156	700
2	1 - 28	2	800	175	58	200	14 - 112
	1 - 24	2	1 240	270	105	565	18 - 360
	51	2	1 430	72	97	410	
3	52	6,5	-	-	-	-	3 924
	53	3	-	-	-	-	-
	54 - 55	3	-	-	-	-	-
	56 - 59	6	-	-	-	-	-
	1ère cure :						
	1	3,3					
	4 - 11	3,3	1 200	394	98	765	27 659
	13	-	-	-	-	-	-
	18 - 25	-	-	-	-	-	-
	26 - 28	1,5	-	-	-	-	-
	29 - 32	8,0	72	104	59	410	5 413
	33	4,0	-	-	-	-	-
4	34 et 35	4,0	72	104	59	410	5 413
	36	5,0	-	-	-	-	-
	37 - 39	8,0	-	-	-	-	-
	2ème cure :						
	1 - 21	8					
	22	2	7 420	95	124	296	29 700
	23 - 25	8					
	26 - 30	8	6 500	313	108	880	17 700
5	1 - 13	8	5 720	360	96	880	48 000
	14	2					
	1	1,5	5 120	259	86	445	364
	2	4	4 500	296	75	445	970
6	3 - 4	4	6 160	78	103	156	700
	5 - 20	6	5 240	95	87	156	8 460
	22						
	21	3	5 620	83	94	156	255

Il faut surtout retenir l'influence des irradiations sur le taux des lymphocytes et dans une certaine mesure sur les plaquettes mais une influence minime sinon nulle sur les ganglions, la rate, les cellules granuleuses.

On a constaté pour chaque cas une élévation de l'uricémie mais sans hémolyse ou autres complications imputables au traitement.

Dans les deux observations étudiées ci-dessus, quel mérite faut-il attribuer dans l'évolution de la maladie à la corticothérapie ? Il est encore trop tôt pour y répondre.

. EVERS a lui aussi, utilisé une source de R. X. (Philips, (250 RT) pour traiter deux cas de leucémie lymphoïde chronique par I. E. C. S. (57)

Conditions : débit du shunt 240 ml/mn
dose de transit 50 à 100 rads.

- Clinique : Il s'agissait d'un homme de 56 ans, qui n'avait jamais été traité auparavant et qui présentait une forte hyperleucocytose, 200 000 GB/mm3 avec 95 % de lymphocytes. Les plaquettes étaient à 100 000.

L'examen clinique révèlait une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie.

Résultat : La chute du taux des lymphocytes sanguins aurait été légère, nous n'avons pas les chiffres exacts. Mais le taux atteint se serait maintenu. Splénomégalie et polyadénopathies n'ont nullement été affectées. L'hyperuricémie observée prouve cependant l'existence d'une destruction cellulaire.

Le résultat en définitive a été médiocre ; il est sans doute dû à une dose de transit totale d'irradiation trop faible (1450 R). Le malade a ensuite été traité par le Chlorambucil.

La deuxième observation est identique à la première.

Actuellement, HOLLARD à Grenoble traite 3 cas de leucémie lymphoïde chronique, qui réagissent au traitement.

T. A. J. PRANKERD utilisant une faible dose de transit (200 rads) a traité quelques cas de leucémie lymphoïde chronique sans obtenir de bons résultats mais il a été frappé par la fréquence des infiltrations cutanées après IECS. (68b).

En conclusion, les résultats de toutes ces tentatives ont été dans l'ensemble bons mais très inégaux.

(cf. tableau page 49)

SCHÉMA DES RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES APRÈS P.E.C 3 DANS LA L.L.C.

AUTEURS	Date	Malades	Lymphocytose sanguine	Moelle	Ganglion	Rate
CRONKITE 18 cas	1967	1 ↘ 5	↘ ++	0	↘ ±	±
		11	↘		0	0
ANDERSEN et KILLMAN 11 cas	1968	12 ↘ 22	↘ de 12 à 30 %	↘ 5 cas	dans ↘ 10 cas	
GARRETT et LATHJA 4 cas	1968	23	↘			0
		24	↘	0	↘	↘
		25	↘	0	↘	↘
		26	↘		0	0
FIELD 4 cas + 5° en cours	1967	27	↘		↘	↘
		28	↘		↘	
		29	↘			
		30	↘			
THOMAS et STORB 6 cas	1968	31	↘	↘	↘	pas de splénomégalie
		32	↘	0	0	0
		33	↘	0	0	0
		34	↘	0	↘ ±	0
		35	↘		↘ ±	0
		36	↘	0	0	0
EVERS 2 cas	1969	37 38	↘ ±	0	0	0
HOLLARD 3 cas	1969	39 ↘ 41	↘	0	0	0

Tous les malades traités (≃40) ont vu leur chiffre des leucocytes baisser, certains d'une manière sensible, quelques-uns très légèrement. 50 % ont bénéficié d'une régression de leurs adénomégalies, 10 % seulement ont connu une diminution du volume de leur splénomégalie. Enfin, quelques-uns ont présenté une légère amélioration de leur moelle.

Il n'y a jamais eu de troubles de l'hémostase consécutifs aux irradiations malgré une baisse passagère des plaquettes. Chez le veau et non chez l'homme HOLLARD & Coll. ont observé une augmentation du taux du fibrinogène et des modifications de la résistance osmotique.

V. ANDERSEN a mis en évidence une très modeste hémolyse des G. R. pour les doses habituellement employées en clinique.(1)

La variation des résultats ne doit pas seulement s'expliquer par des techniques différentes d'application de l'I. E. C. S. ni par l'emploi de sources diverses de radiations ionisantes, ni par des doses de transit trop faibles.

Deux facteurs semblent essentiels : la circulation des lymphocytes et leur radiosensibilité. Elle est variable d'un individu à l'autre et SHREK et STEFANI, in vitro ont décrit des cas extrêmes où des lymphocytes de leucémie lymphoïde chronique étaient tantôt sensibles à 2 r, tantôt résistants à 1000 r. (62).

2 - Résultats dans les leucémies aigues

Les études de marquage isotopique des cellules n'ont pas permis de montrer une circulation des cellules leucémiques entre le sang et les tissus hématopoïétiques. Peut-être une petite fraction seulement des blastes circulants pourrait revenir vers la moelle, ce que les différentes techniques n'ont pas permis encore de déceler.

Il semble par conséquent n'exister qu'un passage des cellules granuleuses normales et anormales de la moelle vers le sang sans possibilité de retour.

Mais les mauvais résultats obtenus dans les leucémies aigues myéloblastiques par la chimiothérapie permettent d'envisager toutes les tentatives thérapeutiques

Ainsi SCHIFFER, CRONKITE et Col. ont voulu appliquer le traitement par I. E. C. S. à des leucémies aigues non encore traitées ou traitées sans succès par la chimiothérapie et la corticothérapie.

Plusieurs équipes ont déjà tenté d'appliquer l'I. E. C. S. au traitement des leucémies aigues :

- E. P. CRONKITE et Col.
- E. O. FIELD
- W. T. EVERS
- T. E. MEINDERSMA
- V. ANDERSEN et S. A. KILLMANN
- J. A. BULLIMORE et Col.

. CRONKITE et col. ont publié en 1967 une première série de résultats obtenus chez 14 malades entre novembre 1964 et octobre 1966. (57)

Les conditions du traitement : Les malades étaient au début soumis à des séances quotidiennes de 4 heures environ selon la technique déjà indiquée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. Après une période variable avec les sujets, de l'ordre de quelques semaines, la fréquence des séances était réduite à 1 à 3 par semaine. Si le chiffre des globules blancs était trop élevé avant le début de l'irradiation, pour éviter des taux d'acide urique trop forts consécutifs à la destruction cellulaire, les premières séances étaient réduites à 2 heures.

Des irradiations de 4 heures permettaient le passage de 4 à 5 volumes de sang équivalents à la masse sanguine totale dans l'irradiateur. Le débit du shunt était 100 ml. Par ailleurs chaque jour étaient vérifiés le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, l'hémogramme et la réticulocytose.

Etudes cliniques : L'âge moyen des malades était 47 ans, les âges extrêmes furent 21 et 78 ans.

Le diagnostic avait été en moyenne posé 4 mois avant le début de l'irradiation et pendant cette période moyenne chacun avait été soigné par la chimiothérapie classique anti-leucémique.

A l'exception d'un seul cas pour lequel l'évolution de la maladie semblait plus bénigne, tous les malades présentaient un tableau clinique typique de leucémie aigue : anémie, infections, hémorragies..

La plupart étaient thrombopéniques et l'héparinisation avant l'irradiation n'a pas été jugée utile. Près de la moitié avaient été déjà transfusés. La leucocytose initiale, avant l'irradiation était comprise entre 3000/mm3 et 242 000/mm3, en moyenne 30 000/mm3.

Chez un peu plus de la moitié de ces malades les cellules leucémiques identifiées dans le sang circulant étaient toutes blastiques, chez les autres, cellules blastiques et immatures se mélaient.

Des corps d'Auer ont été reconnus chez 75 % d'entre eux.

Résultats : Ces 13 malades atteints d'une leucémie aigue authentique sont décédés. La survie moyenne (temps écoulé entre la date du diagnostic et le décès) a été de 8 mois. Il faut préciser que deux malades ont subi une seconde série d'I. E. C. S. et dans les statistiques, les auteurs en tiennent compte et mentionnent 16 traitements par I. E. C. S.

Aucune rémission complète n'a été obtenue sauf cependant chez une malade qui a été traitée intensivement par chimiothérapie après les séances d'irradiation. Cette malade a bénéficié d'une rémission de 4 mois mais a dû néanmoins subir par la suite une deuxième série d'I. E. C. S. Elle a survécu 16 mois et demi après le diagnostic, il faut préciser qu'elle était enceinte et que sa grossesse a justifié et expliqué ce traitement exceptionnel auquel elle a été soumise. L'enfant est né prématurément mais normal, 25 jours après le début des irradiations. Tous les examens de sang et de moelle effectués pour chaque malade pendant et après leur irradiation ont montré la persistance des cellules leucémiques.

Sur 16 traitements :	12 fois les cellules anormales ont regressé
	3 fois : aucun changement
	1 fois : progression
- les granuleux normaux :	9 fois ont diminué,
	7 fois aucun changement.

- réticulocytes : 4 fois ont augmenté, suivi 3 fois d'une diminution
6 fois ont diminué
6 fois aucun changement

- plaquettes : chez 3 malades non thrombopéniques :
1 fois : une diminution
2 fois : aucun changement
chez les autres malades thrombopéniques l'augmentation est variable.

- acide urique : 8 fois : élévation ++ du taux. Le maximum atteint/24 heures a été 6 g/l.

Evolution : Après une amélioration passagère, tous les malades ont accusé une aggravation de leur état.

A noter cette coïncidence que le seul malade parmi les 14 qui n'a reçu aucun traitement avant l'I. E. C. S. était encore en vie lors de la publication de CRONKITE.

Bien qu'il n'y ait eu aucune amélioration évidente de l'aspect médullaire, une diminution parfois sensible des cellules leucémiques circulantes s'est produite avec une dose de transit moyenne de 340 rads. (cf. tableau p. 55)

L'I. E. C. S., d'après les observations de CRONKITE, ne semble pas un traitement plus valable que la chimiothérapie dans la leucémie aigue, mais une indication par contre lorsque cette chimiothérapie est elle-même contre-indiquée, lors d'une grossesse par exemple.

. GARRETT a traité 8 leucémies aigues par I. E. C. S., les malades vus au début (5 cas) ont connu une discrète amélioration de leur état (57).

Conditions d'irradiation : l'irradiation a été continue et exécutée toujours selon la même technique exposée dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

1er cas : Un enfant de 10 ans présentant une leucocytose avec 6 000 GB/mm3 dont 74 % de blastes a été irradié ; son sang a reçu une dose totale de 14 000 rads. Les globules blancs sont tombés à 900 avec 8 % de blastes.

Un mois après il n'y avait plus de blastes dans le sang et 10 % seulement dans la moelle. Aucune autre thérapeutique n'a été prescrite immédiatement après l'irradiation. Cependant la chimiothérapie fut entreprise un peu plus tard pour prolonger une rémission qui avait duré 5 mois. Lors de la rechute, l'irradiation a été inefficace ; l'enfant est mort d'une hémorragie gastro-intestinale.

2ème cas : Un homme de 68 ans, avant I.E.C.S. accusait une hyperleucocytose à 54 000 GB/mm3 avec 78 % de lymphoblastes, après I.E.C.S. avec 26 000 rads, les globules

blancs étaient tombés à 9 000/mm3 avec 30 % de blastes.

Ici la splénomégalie a été réduite. Aucun autre traitement ne fut tenté. Deux mois plus tard, le taux des leucocytes remontait (GB : 14 000, 42 % de blastes). La chimiothérapie a permis alors à ce malade de survivre encore 8 mois avec une rémission partielle.

Lors de la dernière rechute, aucun traitement n'a été efficace.

. FIELD : 3 cas de leucémie aigue. (57)

Deux des 3 observations concernent des enfants préalablement soumis à une chimiothérapie intensive. Leur moelle était aplasique lorsqu'ils sont décédés peu après le début des irradiations. Néanmoins, on a pu constater une légère diminution du taux des blastes circulants.

Le troisième cas était une femme présentant une leucémie myéloïde chronique en voie de transformation. L'I. E. C. S. a fait disparaître rapidement les lymphocytes mais les granuleux et cellules blastiques furent peu affectés et leur taux est rapidement remonté après la première irradiation. Une deuxième tentative d'irradiation a donné à peu près le même résultat.

La splénomégalie a légèrement régressé. Nous n'avons pas eu connaissance des conditions du traitement.

. EVERS cite deux observations de leucémie aigue où la thérapeutique classique était devenue impuissante. (57)

Chaque fois la thrombopénie était très marquée, le pourcentage de blastes élevé, respectivement 60 % et 80 %.

20 séances d'irradiation chez l'un, 7 séances chez l'autre n'ont pas réussi à modifier l'évolution de la maladie; seule une très faible chute des blastes a été enregistrée.

. MEINDERSMA : 1 cas

L'I. E. C. S. fut décidée devant la chute impressionnante des plaquettes provoquée par une chimiothérapie intensive.

Une dose de transit moyenne de 665 rads fut administrée pendant près de 9 semaines en même temps que prednisone et Mercaptopurine étaient maintenus.

Ce malade est décédé 11 semaines après le début de l'irradiation en état d'aplasie médullaire.

SCHEMA DES RESULTATS HEMATOLOGIQUES APRES I.E.C.S. DANS LES L.A.

	cell. normal. granuleuses sang	cel. anorm. sang	réticulocytes	plaquettes	amélioration moelle	splénomégalie	ganglions
CRONKITE 14 cas	9 ↘ 7 : rien	12 ↘ 3 : rien 1 ↗	1 ↗ 3 puis ↘ 6 ↘ 6 : rien	a) non thrombopén. 1 : ↘ 2 : rien b) thromb. ↗ ±	0		?
GARRETT 8 cas	↘ 4	↘ 4			1 ↘	1 ↘	?
FIELD 3 cas	2 enf. ↘ 1 fem. ±	↘ ± ±		0	↘ 2 aplasies 0	↘ ±	?
EVERS 2 cas	0	↘ faible		↘	0	0	?
MEINDERSMA 1 cas		↘ ±		?	?	?	?
ANDERSEN 1 cas	↘	↘			?	?	?

Quel bénéfice ce malade a pu tirer de l'I. E. C. S. ? Rien n'est certain, les localisations extramédullaires de cellules blastiques ne furent en tout cas pas influencées par ce traitement. De toutes façons l'I. E. C. S. a été entreprise chez ce malade, alors qu'il entrait dans la phase finale de l'évolution de sa maladie, ce qui interdit toute conclusion. (57)

. On peut opposer à l'observation précédente, celle d'ANDERSEN et KILLMANN, qui ont obtenu des résultats plus favorables, par une nette amélioration de l'état général d'un malade atteint de leucémie aigue, traité pendant près de 5 mois par I. E. C. S. Ce résultat est au moins comparable à celui qu'on peut espérer d'un traitement classique. (57)

o
o o

Au total, sur 31 traitements par I. E. C. S. entrepris chez 29 malades atteints de leucémie aigue myéloblastique, le bilan est plutôt négatif.

Jamais une rémission complète n'a été obtenue. Une malade néanmoins a connu une rémission quasi complète de 4 mois, mais ce résultat peut aussi bien être attribué à une chimiothérapie très intensive instituée aussitôt après les séances d'irradiation. (cf. tableau p. 55).

Chez les autres malades, à peu près 50 % ont connu une amélioration clinique passagère accompagnée d'une chute plus ou moins importante et même quelquefois très modérée des blastes circulants.

Une seule fois, a été signalée la disparition complète des blastes du sang, mais la moelle est toujours restée envahie.

Enfin, chez 50 % des malades, l'I. E. C. S. a été inefficace.

Deux autres notions doivent être ajoutées : les doses utilisées sont très variables et on ne peut pas comparer les observations d'EVERS et de PRANKERD (68b) où la dose de transit ne dépasse pas 200 rads et celles de l'équipe de LATHJA et GARRETT. Surtout BULLIMORE a montré que même inefficace l'I. E. C. S. provoquait des modifications considérables des cycles cellulaires chez deux malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique ; l'index mitotique et l'incorporation de la thymidine tritiée par les cellules médullaires ont considérablement augmenté après I. E. C. S. (9bis)

L'irradiation extracorporelle favoriserait la chimiothérapie dont elle règlerait le rythme des injections.

3 - Résultats dans les leucémies myéloïdes chroniques

L'irradiation extracorporelle du sang a été tentée chez 6 malades atteints de leucémie myéloïde chronique par CRONKITE et Col. en 1967. Certains de ces malades étaient devenus résistants à la chimiothérapie, alors que d'autres n'avaient reçu aucun traitement. (57)

Avec des doses de transit de 150 à 500 rads, l'I. E. C. S. n'a provoqué chez ces malades aucune rémission complète. Cependant, après chaque séance d'irradiation, une chute du taux des globules blancs a été observée accompagnée souvent d'une régression plus tardive de la splénomégalie.

Dès la cessation du traitement, la prolifération cellulaire reprenait et redevenait importante dans les semaines suivantes.

Ces résultats négatifs sont peut-être dus, à une circulation trop lente ou même insignifiante des cellules leucémiques entre la rate, le sang et la moelle ou à une dosimétrie insuffisante ou encore à une durée de traitement trop courte. Ces faits paraissent étonnants si on se souvient que la radiothérapie splénique a constitué longtemps un traitement de choix. Il est d'ailleurs prouvé que les résultats de la radiothérapie n'étaient pas plus mauvais que ceux obtenus actuellement par le Myleran. L'irradiation splénique est donc capable d'agir sur le pool des cellules circulantes.

4 - Analyse des incidences de l'irradiation extracorporelle du sang et de l'irradiation extracorporelle de la lymphe en immunologie

L'I. E. C. S. a dépassé le cadre de la thérapeutique des leucémies : elle a aussi été utilisée comme agent immuno-suppresseur.

Les radiations ont été les premiers moyens utilisés pour faire tolérer les greffes, mais il est depuis longtemps bien connu que seules des doses subléthales peuvent induire une certaine tolérance Aussi, leur préfère-t-on d'autres méthodes lymphopéniantes telles que la thymectomie sur l'animal nouveau-né, le drainage du canal thoracique par canulation sur des rats, l'injection de sérums anti-lymphocytaires, l'emploi d'une chimiothérapie cytotoxique.

Une meilleure connaissance du mécanisme de rejet de greffe permet d'envisager la place de l'irradiation extracorporelle. Pour les greffes de peau le mécanisme de rejet répond à des lois bien précises.

L'antigène de greffe stimule le ganglion satellite qui devient le siège d'une intense prolifération cellulaire. Les cellules produites "cellules immunologiquement compétentes" quittent le ganglion satellite, par la voie lymphatique efférente et passent dans le sang pour atteindre le greffon. Nous verrons le rôle joué par les anticorps sériques comparé à celui des anticorps cellulaires.

Les études de l'irradiation extracorporelle sur le rejet de greffe peuvent être résumées en trois chapitres : a) I. E. C. S. et tolérance des greffes ; b) I. E. C. L.* et greffes de peau ; c) place des anticorps cellulaires et des anticorps circulants ; d) applications cliniques.

a) I. E. C. S. et tolérance des greffes

Dans son étude sur les greffes de peau homologues, E. P. CRONKITE a montré que l'irradiation du sang périphérique seul provoque une faible augmentation de la tolérance. Les processus de rejet seraient cependant moins violents que chez l'animal témoin (cf. tableau III p. 64)

Avec des doses de transit très élevées et en procédant à des irradiations avant et après la greffe, une survie légèrement plus grande du greffon peut néanmoins être espérée. Un taux plus bas de lymphocytes disponibles au moment de la greffe peut expliquer cette modification de la réponse de l'animal irradié avant et après la greffe. (10-15-22)

L'observation d'importants désordres immunologiques après thymectomie pouvait laisser penser que le thymus jouerait un rôle plus ou moins important dans le mécanisme de rejet de greffe. Or, sur 14 veaux thymectomisés entre le 56ème et le 205ème jour de leur vie, la tolérance de la greffe après I. E. C. S ne dépassait pas 12 jours. L'I. E. C. S. seule donne les mêmes résultats (cf. tableau IV). Il y a eu cependant une exception : après 32 jours d'irradiation, du sang d'un veau déjà thymectomisé, le rejet n'a eu lieu qu'au 51ème jour. Ce résultat n'a pas reçu d'interprétation précise. (11-12)

Dans les greffes de rein homologue, B. ROSENGREN et B. PERSSON (68c) ont traité 18 malades par irradiations extracorporelles ainsi que HUME et WOLF (41-68e) utilisant une source de Strontium 90. Une discrète augmentation de la survie de la greffe a été obtenue. L'irradiation serait plus efficace lorsqu'elle est pratiquée dès que la greffe a été effectuée. D'assez bons résultats ont été observés lorsqu'on irradiait tout le sang venant irriguer la greffe, par exemple en plaçant un pellet d'Ytrium dans l'aorte abdominale. En effet, le problème est bien de détruire toutes les cellules immunologiquement compétentes et l'irradiation extracorporelle laisse passer un certain nombre de cellules qui vont directement du canal thoracique à la greffe sans passer dans l'irradiateur.

* I. E. C. L. Irradiation extra-corporelle de la lymphe

Les travaux sur l'Irradiation extracorporelle de la lymphe ont bien précisé le chemin parcouru par ces cellules dans les greffes de peau.

b) I. E. C. L. et tolérance des greffes de peau

Les expériences de CRONKITE sur le veau : dès les premières expériences, par I. E. C. L. on a constaté une meilleure tolérance d'une greffe cutanée isologue, mais on a également vérifié que selon le "territoire" ou point du corps de l'animal choisi pour la greffe, cette tolérance était différente (13-17-22)

CRONKITE a greffé sur des veaux d'un même lot des lambeaux de peau d'oreille prélevés sur des donneurs. Sur quelques uns de ces animaux d'expérience, il a procédé à une double greffe, l'une au garrot que nous appelerons antérieure, l'autre au niveau de la crête iliaque du même côté que nous appelerons greffe postérieure. Les lambeaux cutanés provenaient de deux donneurs différents pour la greffe antérieure et pour la greffe postérieure. Sur des animaux témoins, non irradiés, le rejet est survenu vers le huitième, neuvième jour pour les deux greffes. Sur tous les animaux soumis à l'irradiation de la lymphe ou du sang par sa méthode, CRONKITE a pu observer que la greffe antérieure, quelle que soit la durée de l'irradiation, n'était jamais rejetée au delà du 12ème, 13ème jour, alors que la greffe postérieure se prolongeait le plus souvent jusqu'à la cessation de l'irradiation ; il y a eu cependant quelques exceptions restées inexpliquées.

Il en déduisait que le "territoire" du greffon postérieur, directement irrigué par le canal thoracique, bénéficiait de cette situation, parce que les lymphocytes immunologiquement "activés" au contact du greffon quitteraient les ganglions régionaux où ils se transformeraient en élaborant des anticoprs spécifiques pour gagner directement le canal thoracique au niveau duquel ils seraient détruits par l'I. E. C.L.

Par contre, la greffe antérieure, sur le garrot qui n'est pas directement irrigué par le canal thoracique, serait peu influencée par l'I. E. C. L. et par conséquent, le rejet serait à peine retardé (12ème jour au lieu du 8ème, 9ème jour) car malgré tout, une petite partie des cellules immunologiquement compétentes impliquées dans la réaction, seraient détruites lors de leur passage ultérieur dans le canal thoracique ou par l'I. E. C.S. Il se trouverait ainsi démontré que les cellules immunologiquement compétentes viendraient directement des ganglions régionaux par le sang circulant pour attaquer le greffon.

Rôle des petits lymphocytes dans les réactions de rejet d'un greffon, cheminement obligatoire des cellules lymphocytaires immunologiquement compétentes dans le sens greffe - ganglions régionaux - canal thoracique - circulation sanguine - greffe ou dans le sens : greffe-ganglions régionaux - circulation sanguine directement par l'intermédiaire des petits vaisseaux irriguant les ganglions - greffe, telles seraient les confirmations intéressantes apportées par les méthodes d'irradiation extracorporelle du sang et de la lymphe.

Cependant, en dépit d'une lymphopénie marquée et prolongée par l'I. E. C. L. + I. E. C. S. chez le veau avec des doses de transit comprises entre 342 et 1 000 rads, pendant plusieurs jours, la survie de la greffe n'a jamais dépassé deux ou trois fois le temps normal de rejet de l'animal témoin non irradié.

Le rejet de la greffe postérieure s'est même quelquefois produit avant l'arrêt de l'irradiation, ce qui est difficilement explicable, sinon par l'existence possible de communications directes entre des petits vaisseaux lymphatiques et le système capillaire sanguin qui laisserait s'échapper les "lymphocytes compétents" vers la circulation générale avant qu'ils n'aient atteint le canal thoracique.

Néanmoins, statistiquement, il semble que la disparition de la lymphe après I. E. C. L. de toutes les cellules lymphocytaires présumées "activées" pour rejeter la greffe, soit responsable de la plus grande tolérance de l'hote à l'égard du greffon.

Le tableau I résume les expériences d'I. E. C. L. après greffe cutanée, menées par CRONKITE sur 11 veaux. Quelle que soit la dose de transit choisie, 9 fois sur 11 le rejet de la greffe postérieure se produit dès l'arrêt de l'irradiation et celui de la greffe antérieure s'est produit vers le 13ème jour, quelle que soit la durée des irradiations.

Le tableau II fait état d'expériences où l'I. E. C. L. a été pratiquée avant et après la greffe. Une légère augmentation de la tolérance en est alors résultée pour la greffe antérieure (en moyenne 20 jours) et la greffe postérieure. Le veau marqué 203, jumeau du veau marqué 202 n'a pas été irradié, il a servi de témoin.

c) Place des anticorps cellulaires et circulants

Les résultats des expériences précédentes contredisent la thèse déjà rappelée, de la prépondérance du rôle des anticorps circulants, soutenue par certains auteurs.

La production d'anticorps cytotoxiques par des veaux sur lesquels on a réalisé une greffe cutanée et qu'on a soumis à l'I. E. C. L., a été suivie quotidiennement après le 5ème ou 6ème jour de la greffe. La méthode de GORER qui a permis d'apprécier cette réaction antigène-anticorps a consisté à mettre en présence dans un milieu approprié des lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur, et à calculer le taux de lymphocytes détruits après un temps déterminé.

Ici encore, les résultats ont été très variables et il est pratiquement impossible de définir le rôle exact des anticorps circulants dans le rejet de la greffe cutanée.

Parfois, la greffe se maintenait plusieurs jours en dépit d'un taux d'anticorps spécifiques élevé.

Dans d'autres cas, comparés à ceux existant chez des animaux témoins non traités, les taux d'anticorps de veaux non irradiés étaient très bas au moment du rejet si bien qu'il est difficile d'établir une relation certaine de cause à effet entre le taux des anticorps sériques et le rejet de la greffe.

En définitive, toute ces expériences sont en faveur d'un rôle prépondérant du petit lymphocyte, très radio-sensible qui propagerait à travers tout l'organisme la "réponse immunologique" et serait porteur de l'anticorps spécifique.

D'une part, cette fonction du petit lymphocyte peut être inhibée par irradiation de la lymphe. D'autre part, la réponse des ganglions drainant le "territoire" de la greffe ne s'étendrait pas aux autres organes lymphoïdes si les "lymphocytes immunologiquement compétents" sont détruits dans la lymphe par irradiation. Enfin, en l'absence de lymphocytes "activés", les anticorps sériques semblent incapables d'influencer le rejet de la greffe.

H. COTTIER et l'équipe de CRONKITE ont montré que le taux des anticorps sériques après immunisation primaire était peu modifié par irradiations extracorporelles. (68a)

d) Applications cliniques

Elles ne semblent qu'à leur début.

HUME et WOLF ont utilisé cette méthode dans 5 cas d'homogreffe rénale : dans 4 cas de rejet déjà marqué, une seule fois ce traitement fut efficace. Dans un autre cas de rejet précoce, ce traitement semble avoir été suffisant. (41-68e).

J. P. MERRIL a utilisé cette méthode chez 10 malades déjà traités par d'autres moyens. L'appréciation des résultats est difficile mais il semble bien que dans 2 cas où l'Imuran avait dû être arrêté pour une atteinte hépatique, l'I. E. C. S. a évité le rejet. (49)

WINKELSTEIN & Col. n'ont pu de leur côté obtenir des effets appréciables de l'irradiation extracorporelle chez 3 malades qui devaient subir une greffe rénale. La dose de transit, très basse (25 rads), peut expliquer leur échec.(67)

ANDERSEN semble avoir obtenu des résultats plus favorables dans un cas d'I. E. C. S. avant une transplantation rénale (57).

D'autres auteurs ont tenté des expériences analogues sans parvenir à de meilleurs résultats. (REILLY MAGINN et J. A. BULLIMORE - Brit. J. Radiol. 41, 127, 1968).

Il faut signaler qu'en particulier dans les observations de HUME et WOLF les groupes leucocytaires n'ont pas été étudiés et que ces résultats sont le plus souvent statistiquement ininterprétables.(68e).

o
o o

En conclusion la place de l'irradiation extracorporelle dans la tolérance des greffes dépend de deux facteurs encore mal connus:

1) La sensibilité aux radiations des cellules immunologiquement compétentes (elles sont dites plus radiosensibles que les petits lymphocytes).

2) le trajet des cellules immunologiquement compétentes : il a été bien prouvé pour les greffes de peau et seule l'irradiation extracorporelle de la lymphe serait efficace. Il est encore discuté pour les autres greffes.

L'I. E. C. S. ne semble pas se placer dans les bonnes méthodes d'immunosuppression.

TABLEAU I

ACTION DE L'IRRADIATION EXTRACORPORELLE DE LA LYMPHE
APRES GREFFES ALLOGENIQUES DE PEAU CHEZ LE VEAU

Veau n°	Délai d'I.E.C.L.* après greffe (jours)	Doses de transit (rads)	Débit lymphocytaire du canal thoracique/kg/heure/ 10^6		Débit lymphatique ml/kg/heure	Après I.E.C.L.		Temps de rejet de l'allogreffe (jours)	
			avant IECL	après IECL		Débit lymphocytaire du canal thoracique	Lymphocytose sanguine	antérieure	postérieure
206	25	1160	54,7	7,9	4,7	2,400	2,400	13	28
296	28	1250	41,5	4,2	9,0	500	818	-	37
323	12	1250	107,0	14,0	7,7	2,100	1,610	-	12
325	26	373	135,3	7,7	6,5	1,700	4,020	-	26
326	8	1057	91,8	6,4	3,5	3,000	2,835	-	8
328	16	342	128,2	10,5	4,6	1,400	1,980	-	16
332	16	384	62,3	8,0	4,8	1,050	2,420	-	16
335	10	1735	106,1	11,1	4,8	2,500	2,775	-	10
342	11	1787	138,7	14,6	3,9	3,500	2,350	-	11
343	18	1735	87,7	9,0	4,9	1,800	2,170	-	18
344	15	1787	88,3	10,6	4,3	2,500	2,645	-	15

* I.E.C.L. : Irradiation extracorporelle de la lymphe

Avant I.E.C.L. le taux moyen des lymphocytes du canal thoracique et du sang était respectivement 19 000/mm3 et 6 700/mm3

TABLEAU II

ACTION DE L'IRRADIATION EXTRACORPORELLE DU CANAL THORACIQUE SUR LE REJET D'UNE ALLOGREFFE DE PEAU CHEZ LE VEAU

Veau n°	Durée de l'I.E.C.L. (jours)		Dose de transit (rads)	Débit lymphocytaire du canal thoracique /kg/heure/10^6		Débit lymphatique ml/kg/heure	Lymphocytose thoracique après I.E.C.L (/mm3)	Lymphocytose sanguine (au moment du rejet) (/mm3)	Délai de rejet de la greffe de peau	
	avant la greffe	après la greffe		avant IECL	après IECL				antérieure	postérieure
186	22	-	1,020	65,9	7,7	4,8	2,200	2,475	17	-
200	7	27	1,062	90,4	12,5	6,6	1,050	2,144	22	39
202 *	7	61	1,020	71,1	12,2	9,7	600	642	27	61
203 *	-	-	-	-	-	-	-	5,751	10	10
239	10	-	9,800	132,5	19,8	5,0	900	2,138	18	18

* Veaux jumeaux

Avant I.E.C.L. le taux moyen des lymphocytes du canal thoracique et du sang était respectivement 19 000/mm3 et 6 700/mm3.

TABLEAU III

IRRADIATION EXTRACORPORELLE DU SANG CONTRE LE REJET DE GREFFE DE PEAU CHEZ LE VEAU

N°	RECEVEUR				DONNEUR			I.E.C.S.				Temps de rejet de la greffe de peau (jours après l'opération)	% d'Hématocrite pendant la durée d'expérimentation
	veau	sexe	poids livres	race	sexe	poids livres	race	Dose de transit (rads)	Débit (ml/mm)	Durée totale d'irradiation (heures)	Volume total irradié		
1	154	♂	345	H[a]	♂	225	H	15	1000	24	168	> 9 < 12	28-34
2	155	♀	220	H	♀	225	H	15	1000	24	240	> 10 < 12	14-24
3	157	♀	240	H	♀	200	H	30	1000	24	240	> 10 < 12	28-33
4	158	♀	330	H	♀	200	H	60	450	24	90	> 10 < 12	24-32
5	169	♀	200	H	♀	420	H	60	850	24	192	> 10 < 12	23-31
6	170	♂	230	H	♀	420	H	60	850	24	190	> 10 < 12	26-30
7	67	♀	670	J-A[b]	♂	205	J[c]	50	900	98	325	> 9 < 12	22-28,5
8	113	♀	712	H	♀	235	J	50	400	112	160	> 12 < 15	19-27
9	136	♀	360	H	♀	220	H	215	850	86,5	472	20	15-28
								770	500	19,0	67,5		
								2500	250	5,5	9,4		
10	147[d]	♂	500	H	♀	200	H	500-800	280-380	118,6	192	15[e]	23-29
11	148[d]	♂	525	H	♀	200	H	10-20	350-800	50,8	141	13	22-34
								700-1100	185-300	64,2	37		

a) Holstein
b) Jersey-Angus
c) Jersey
d) 147 et 148 - jumeaux monozygotes avec un donneur commun
e) Mort accidentelle de l'animal - oedème au niveau de la greffe seulement à partir du 15e jour.

(d'après E. P. CRONKITE)

TABLEAU IV

RESULTATS GLOBAUX D'EXPERIENCES APRES IRRADIATION

	N° veau	% MOYEN DES LYMPHOCYTES DU SANG AVANT I.E.C.S.				Temps de rejet de la greffe de peau (jours)	Temps moyen de rejet de la greffe de peau (jours)
		au moment de la greffe		au moment du rejet			
		chiffre global des lymphocytes	petits lymphocytes	chiffre global des lymphocytes	petits lymphocytes		
Groupe I Pas de traitement	24	100	100	88	73	8 (3 veaux) 9 (11 veaux) 10 (5 veaux) 11 (5 veaux)	9
Groupe II I.E.C.S.	9	18	14	34	20	10 (2 veaux) 12 (2 veaux) 13 (2 veaux) 14 (1 veau) 15 (1 veau) 20 (1 veau)	13
Groupe III I.E.C.S. - Thymectomie	14	20	13	37	26	10 (3 veaux) 11 (4 veaux) 12 (3 veaux) 13 (2 veaux) 19 (1 veau) 51 (1 veau) *	12

* N'a pas été retenu pour calculer le temps moyen de rejet dans ce groupe.

(d'après E.P. CRONKITE)

RESULTATS DES EXPERIENCES D'IRRADIATION EXTRA-CORPORELLE DU SANG AVEC LES RAYONS ULTRA-VIOLETS

(Contribution personnelle)

A - CONSIDERATIONS SUR L'EMPLOI DES U. V.

Les rayons U. V. en raison de leur longueur d'onde petite et de leur fréquence élevée se classent parmi les plus actifs vis-à-vis de la matière.

Les radiations U. V. absorbées par les constituants de la matière vivante, provoquent des réactions photochimiques et d'ionisation, qui ont pour effet secondaire de modifier, voire de perturber gravement l'équilibre des fonctions cellulaires et d'entrainer la mort de la cellule si les doses de radiations sont importantes.

Toutes les techniques d'irradiation extracorporelle du sang, analysées précédemment, faisaient appel pour détruire les lymphocytes à une source de radiations ionisantes X, bêta ou gamma.

Cette étude présente les premiers résultats obtenus par une méthode originale dans laquelle la totalité du sang est soumise au rayonnement ultraviolet dans une circulation extracorporelle.

1 - Données physiques sur les radiations ultraviolettes

Le spectre U. V. couvre un domaine spectral étendu, que l'on divise en plusieurs zones.

La détermination de ces zones a été établie empiriquement d'après la nature des sources employées, les propriétés absorbantes de certains matériaux (quartz par exemple) et la diversité des techniques de mesure.

On fixe ainsi arbitrairement les limites de U.V. entre 4 000 U. A (10^{-8} cm) et 100 UA. Vers cette limite inférieure le spectre U. V., de très haute fréquence empiète sur le domaine des R. X. les plus mous.

Les propriétés des radiations diffèrent selon les régions spectrales. On partage ainsi en trois zones, A, B et C le spectre compris entre 4 000 A et 1 850 A (limite de transparence du quartz). Dans la zone C, celle qui nous intéresse (2800-1850 A se situent les maxima d'absorption des acides nucléiques, de l'hémoglobine (2650 A) et les rayons doués de propriétés stérilisantes et d'une intense activité photo-chimique. Du point de vue énergétique, chaque radiation peut-être caractérisé par la valeur de son quantum $h\nu$, ν étant la fréquence de la radiation active, h la constante uni-

verselle de Planck. $6.62.10^{-27}$ erg/s . D'après la relation $D = C/\lambda$ où C figure la vitesse de la lumière, la valeur du quantum énergétique s'accroit suivant une courbe hyperbolique lorsqu'on parcourt le spectre vers les courtes longueurs d'onde (lambda).

L'énergie radiante reçue par un système physique ou biologique dans une zone spectrale donnée, est exprimée en ergs/cm2 ou calories/cm2. Prises par unité de temps, les mêmes valeurs donnent la mesure de la densité du flux.

2 - Premières expériences in vitro

La sensibilité des lymphocytes isolés, soumis à un rayonnement U. V., est connue depuis longtemps, et a été récemment étudiée par GOWANS, J. L. BINET et EVANS.

a) GOWANS en 1957 dans ses travaux sur la physiologie du lymphocyte avait été amené à réinjecter chez un même animal des lymphocytes préalablement isolés et tués par la chaleur ou les ultraviolets. Il ne s'était pas alors préoccupé d'étudier la sensibilité du lymphocyte en fonction du temps d'exposition ni de la distance de la source rayonnante. L'irradiation par U. V., dans son expérience n'était qu'un moyen de destruction des lymphocytes à réinjecter.

Le pouvoir absorbant du sang paraissait interdire toute possibilité d'action du rayonnement U. V. sur les cellules sanguines dans leur milieu physiologique. (36)

b) Cette difficulté a été surmontée. L'utilisation d'une source de photons, puissante et étendue, a permis à J. L. BINET et col. d'obtenir in vitro un effet inhibiteur sur l'incorporation de l'uridine tritiée par les lymphocytes du sang de sujets atteints de leucémie lymphoïde chronique. (49)

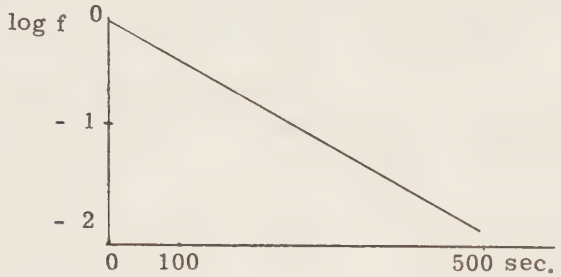
Des échantillons de sang total, ont été irradiés et agités mécaniquement pendant l'expérience. Les durées d'exposition ont été croissantes.

L'autoradiographie a révélé une diminution évidente de l'incorporation de l'uridine tritiée :

- avant toute irradiation, 80 % des lymphocytes sont "marqués" (au moins 4 grains par cellule).
- après l'irradiation, ce pourcentage diminue considérablement.

Les mesures de radioactivité en scintillation liquide ont permis d'établir un diagramme où f désigne le taux d'incorporation après t secondes d'irradiation. Cette quantité est est égale au rapport de la radioactivité au temps t par celle mesurée au temps

t = 0 (toutes deux étant rapportées à un même nombre total de cellules).



Ainsi, l'utilisation d'une source puissante de photons, alliée à une agitation mécanique des échantillons sanguins, démontre l'influence des U. V. sur les lymphocytes maintenus dans le sang total.

Une diminution passagère de la synthèse de l'A. R. N. aurait été notée aussi par PERRY, après micro-irradiation des nucléoles sur des cellules isolées. (54 - 55)

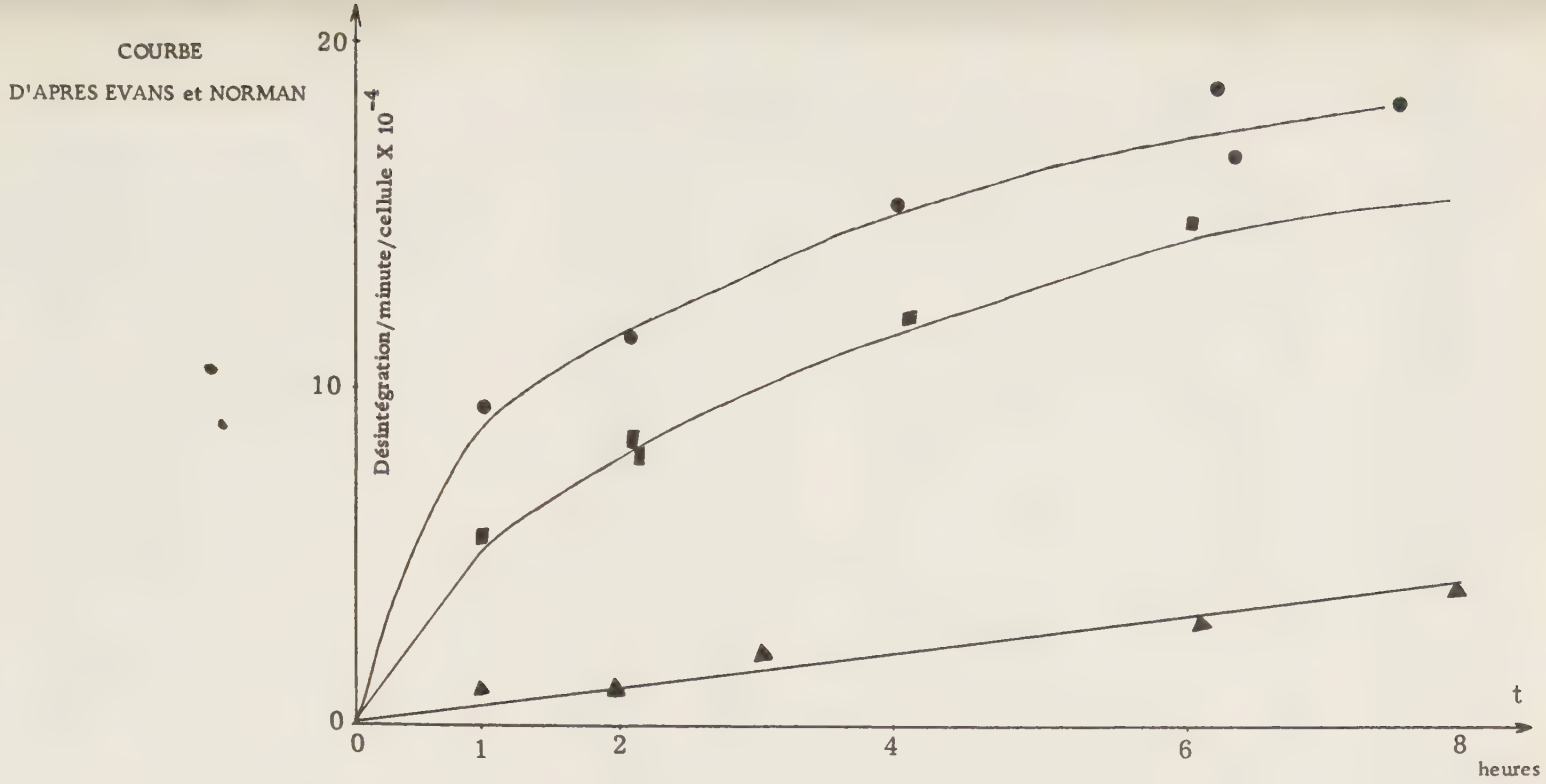
Il est non moins intéressant de noter l'absence de modifications des globules rouges de polynucléaires dans les expériences d'irradiation U. V. de sang total par J. L. BINET. Ainsi, le rayonnement U. V., à partir de certaines doses, provoquerait la mort du lymphocyte. Faut-il attribuer la disparition du lymphocyte à un arrêt de la synthèse des A. R. N., ce que suggère les expériences précédentes ?

c) EVANS et NORMAN ont fourni des résultats non moins intéressants de leurs expériences sur le problème de l'influence des U. V. dans l'incorporation de Thymidine tritiée dans l'A. D. N. de lymphocytes humains isolés de la circulation sanguine. Des suspensions lymphocytaires de faible épaisseur (1 mm) soumises à des doses croissantes de radiations U. V. (de longueur d'onde constante : 2537 UA) étaient aussitôt après irradiation, incubées en présence de Thymidine tritiée et d'hydroxyurée. Cette dernière ajoutée au milieu d'incubation était destinée à inhiber la synthèse normale de l'A. D. N. (acide désoxyribonucléique), susceptible de survenir dans quelques cellules. L'action de l'hydroxyurée permettait en fait de mieux suivre dans le liquide de scintillation, l'incorporation de la Thymidine tritiée dans la molécule d'A. D. N. (29)

Cette incorporation contrôlée à intervalles de temps réguliers s'effectuait dans 90 % des cellules, sans aucun délai apparent, pour être à peu près totale au bout de 6 heures. Elle était approximativement proportionnelle à l'intensité de l'irradiation (cf. courbe p. 72).

Par ailleurs, les auteurs ont étudié la survie de ces cellules irradiées en fonction des doses d'U. V. qui leur étaient fournies. Au 5ème jour, après le début de l'expérience, il déterminaient le taux de cellules encore viables, d'après leur aspect en contraste de phase. Le délai de survie des cellules était inversement proportionnel à l'intensité des radiations U. V. délivrée (cf. tableau p. 74)

Un éventuel lien entre cette synthèse imprévisible d'A. D. N. et la mort plus ou moins rapide de la cellule reste à établir réellement et à expliquer.



Cinétique des réactions de stimulation d'incorporation de Thymidine tritiée dans des lymphocytes humains. Les lymphocytes ont été exposés aux U.V. immédiatement après leur séparation du sang total incubés à 37° C en présence de 10^{-3} ml d'Hydroxyurée et 5 mill C/ml de Thymidine tritiée en l'absence de phytohémagglutine ou autres mitotiques

EFFETS DES RAYONS U. V. SUR L'INCORPORATION DE THYMIDINE TRITIEE DANS LES LYMPHOCYTES HUMAINS ET LEUR SURVIE

(tableau d'après EVANS et NORMAN)

dose U. V. ergs/mm2	pourcentage de cellules marquées	taux de cellules en survie après 5 jours
0	0, 2	1, 0
25	91	0, 77
50	92	0, 41
100	93	0, 094
200	89	0, 059
400	90	0, 030

Le pourcentage de cellules marquées est calculé pour chaque dose sur un décompte de 500 cellules.

Le nombre moyen de "grains" comptés dans chaque cellule est inférieur à 5, bien que dans certaines cellules marquées, ce chiffre varie entre 11 et 14. La durée d'incubation a été de 2 heures, en présence d'une concentration de Thymidine tritiée de l'ordre de 10 μ c/ml.

B - RESULTATS EXPERIMENTAUX ET CLINIQUES APRES UTILISATION DES U. V. DANS L'I. E. C. S.

L'action des rayons U. V. sur les lymphocytes a été étudiée in vivo :

- sur 10 chèvres,
- dans 4 cas de leucémies lymphoïdes chroniques chez l'homme

après irradiation extracorporelle du sang par une source de rayons U. V.

1 - Système d'irradiation extracorporelle par les U. V.

Il existe divers moyens de créer une source de rayons U. V. Citons l'arc électrique, les arcs à vapeur de mercure, les lampes à argon, à xénon, à hydrogène, les lampes à décharge dans la vapeur de mercure à basse pression etc...

Ces dernières fournissent un spectre particulièrement riche en radiations courtes, la raie de résonance du mercure, 2537 UA, y brille intensément.

Le système d'irradiation extracorporelle par U. V. que nous utilisons comprend un irradiateur, un système de circulation sanguine et répond à des caractéristiques bien définies. (9)

a) L'irradiateur est constitué par 6 lampes à vapeur de mercure à basse pression, (type Minéralight R_{51} U. V. product Inc. U. S. A.) émettant sur la longueur d'onde de 2540 UA, une énergie égale à 15 000 ergs/sec/mm2.

Ces 6 lampes sont disposées circulairement pour former un manchon ; leurs faces rayonnantes regardent vers l'intérieur où passe le sang à irradier. Ces lampes sont alimentées par une source de 220 volts. Un ventilateur à la partie supérieure de l'irradiateur refroidit le système (photos pages 77, 79, 81)

b) Le sang à irradier circule dans un tube en silice fondue de 3 mm de diamètre intérieur, soigneusement siliconé avant chaque séance d'irradiation. Ce tube d'une longueur de 10 mètres décrit 20 spires de 12 cm de diamètre. Ce serpentin placé à l'intérieur de l'irradiateur, recouvre pratiquement la paroi interne de celui-ci. Le sang venant de l'artère et retournant à la veine circule par l'intermédiaire d'une pompe électronique type Jouvelet permettant de régler les débits (la pompe est disposée entre l'artère et l'irradiateur). A la sortie de l'irradiateur est installé un piège à bulles. Sur le circuit artériel et veineux une série de dispositifs permet à la fois le prélèvement de sang et les injections veineuses.

c) La contenance de cet appareil est de 120 ml

Nous avons récemment jumelé 2 appareils d'irradiation, branchés l'un après l'autre, permettant d'irradier en même temps 240 ml.

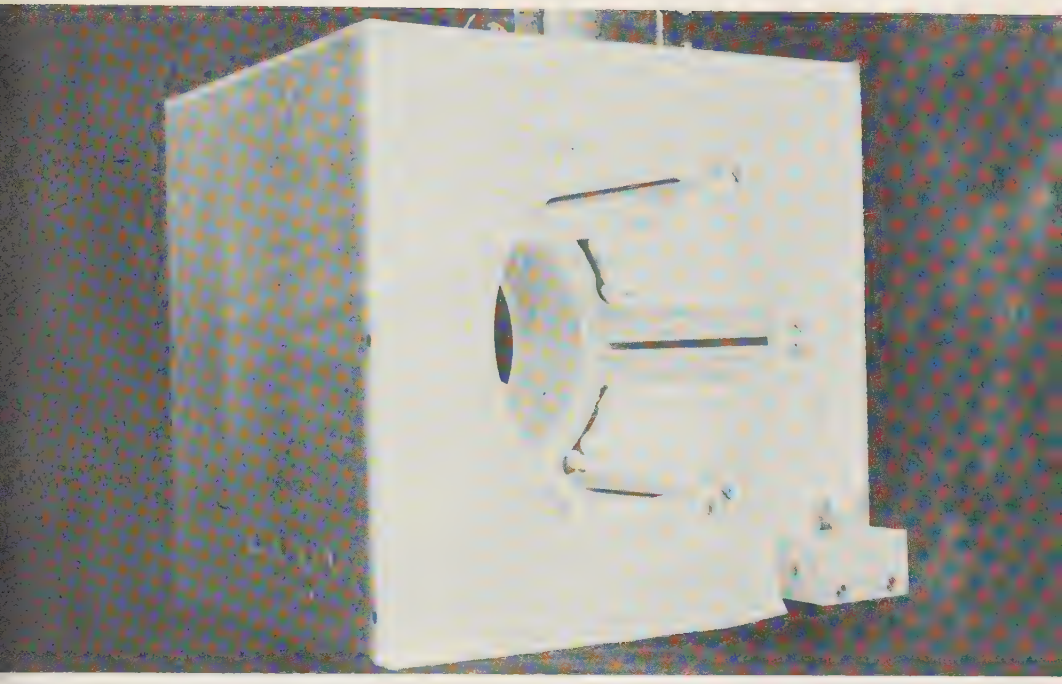
Le temps d'irradiation, temps pendant lequel toute cellule passant dans l'appareil est irradiée, est calculé en injectant une bulle d'air dans le circuit artériel et en mesurant son temps de passage dans l'irradiateur.

Dans toutes nos irradiations, ce temps fut de 2 minutes. Avant de commencer les irradiations, l'appareil est rempli de sérum physiologique stérile pour l'animal, et de sang pour l'homme.

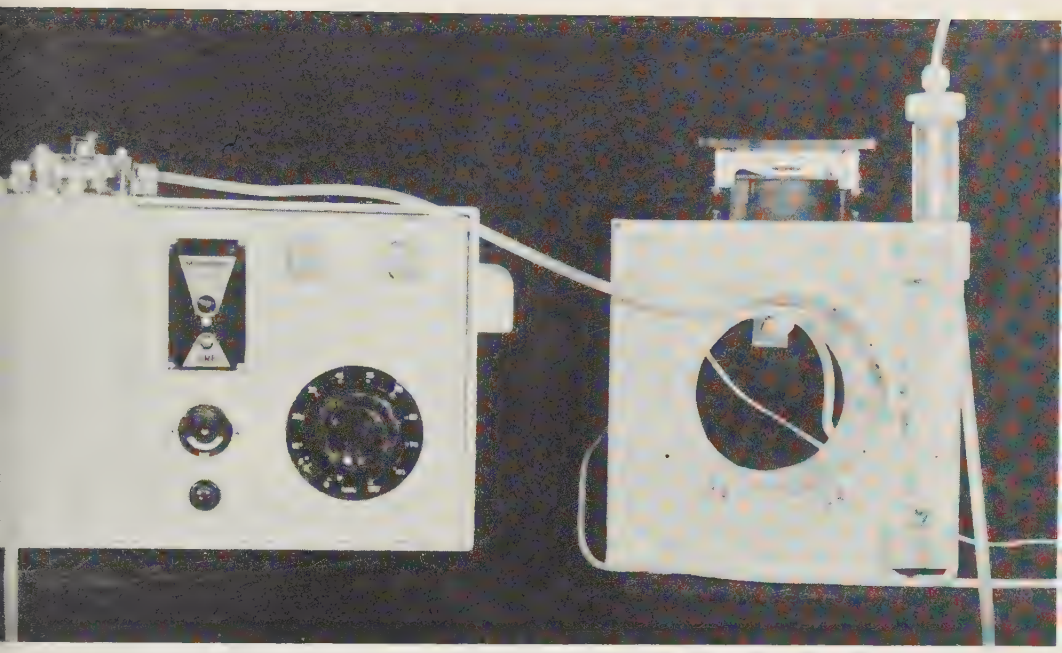
2 - Dosimétrie

S'il est facile de connaître la dose exacte délivrée par l'appareil, l'absorption de l'hémoglobine rend difficile le calcul de la dose reçue par chaque cellule du sang quand elle traverse l'appareil.

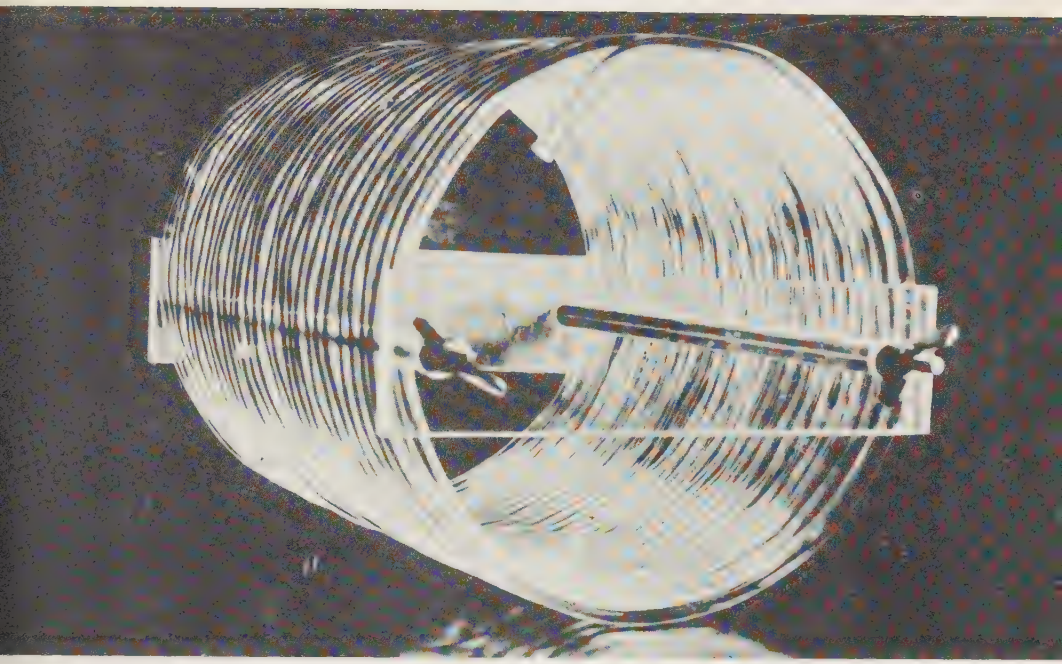
Ce problème sera résolu dans un travail ultérieur.



APPAREIL A IRRADIATION PAR LES ULTRAVIOLETS : ON APERCOIT TROIS DES 6 LAMPES A BASSE PRESSION DE VAPEUR DE MERCURE ET A LA PARTIE SUPERIEURE, LE VENTILATEUR.



MONTAGE COMPLET DE L'APPAREIL A IRRADIATION AVEC POMPE, APPAREIL A IRRADIATION, SPIRES ET SIEGE A BULLES SITUE ENTRE LA SPIRE ET LA VEINE.



SPIRE EN SILICE OU CIRCULE LE SANG A IRRADIER.
CETTE HELICE S'EMBOITE DANS L'IRRADIATEUR.

3 - Résultats chez l'animal

a) Matériel et méthodes

10 chèvres ont subi une I. E. C. S. Les animaux choisis pesaient entre 20 et 30 kg. Sous une simple anesthésie locale, est d'abord établi un shunt artério-veineux jugulo-carotidien. Le shunt est relié à l'appareil par des tubulures en silastic. (66)

L'animal reçoit pendant la séance d'irradiation de fortes doses d'héparine : 150 mg au départ, par voie I. V., puis 50 mg toutes les heures. A la fin de la séance d'irradiation, l'artère ayant été liée, le sang contenu dans l'appareil est réinjecté lentement dans la veine pour éviter toutes spoliations sanguines.

Pendant toutes ces expériences, le débit fut de 4 litres/heure, et les séances duraient de 4 à 6 heures. La quantité de sang totale irradiée variait donc entre 16 et 24 litres. Chaque chèvre n'a été irradiée qu'une fois.

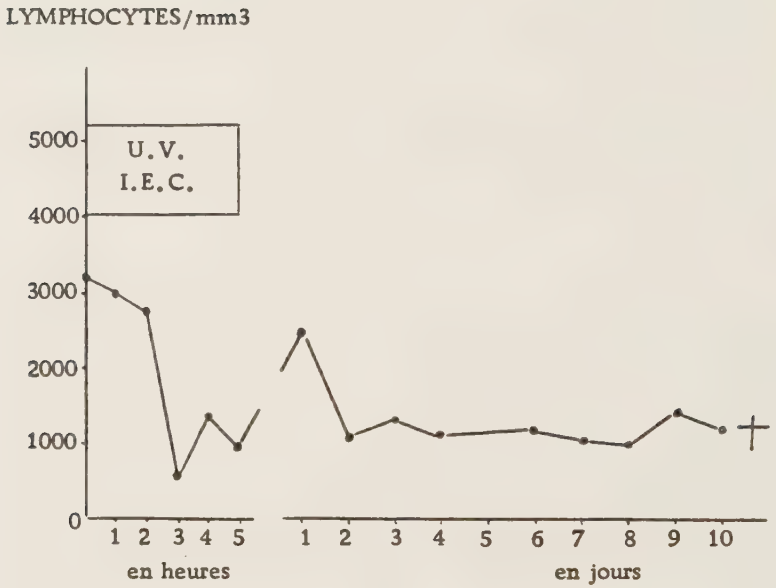
b) Résultats

Cette technique nous a permis d'obtenir constamment une lymphopénie sanguine. Chez l'animal témoin (chèvre soumise dans les mêmes conditions d'expérience à une circulation extracorporelle avec les mêmes débits et la même quantité de sang passant dans l'appareil mais sans irradiation) les variations lymphocytaires sanguines sont minimes et statistiquement non significatives. Chez les animaux irradiés, la lymphopénie apparaît à des temps variables, après 1 à 2 heures d'irradiation, pour persister pendant un temps variant entre 2 et 20 jours (voir courbes avec chèvre n° 8 et chèvre n° 10, pp. 84 et 85). A l'opposé, dans la rate et les ganglions, les modifications lymphocytaires sont trop variables pour être retenues. Le nombre des polynucléaires n'a pas été modifié, ni pendant, ni après l'irradiation, celui des globules rouges a souvent été diminué mais sans preuve certaine d'hémolyse. Le nombre des plaquettes s'est trouvé aussi souvent abaissé dans la plupart des cas sans entraîner de signes hémorragiques.

Ainsi, l'I. E. C. S. par U. V. a provoqué chez les animaux d'expérience une lymphopénie à peu près constante. Ce sort des lymphocytes irradiés par rapport aux lymphocytes témoins a fait l'objet d'un autre travail.

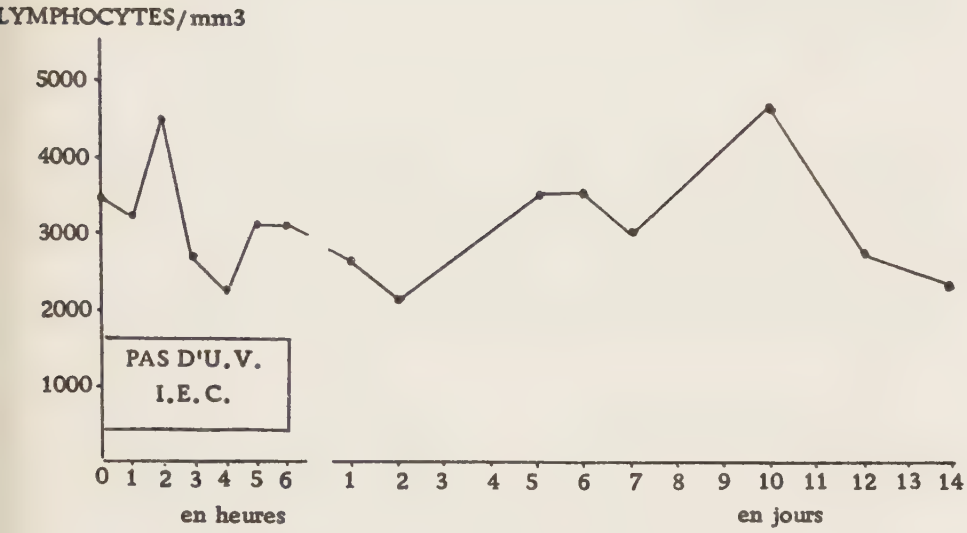
CHEVRE N° 8

Volume sang irradié : 21,650 ml



CHEVRE N° 10

Volume sang non irradié : 27,000 ml



Les variations observées dans son intensité et sa durée semblent dues au volume sanguin irradié.

Ce volume est nettement insuffisant si on considère la taille du pool des lymphocytes circulants à l'état physiologique.

Cette première étude expérimentale nous a ainsi seulement permis d'affirmer l'efficacité et l'inocuité d'une telle méthode d'irradiation.

4 - Résultats dans la leucémie lymphoïde chronique

Quatre cas ont été actuellement soumis à ce traitement, deux n'ayant jamais été traités par d'autres méthodes, et deux autres semblant peu sensibles au Chlorambucil. Chez tous les malades a été posée 4 à 5 jours avant l'I. E. C. S. une fistule artério-veineuse entre l'artère et la veine radiales permettant la pratique de séances itératives. (9)

a) La première malade n'a subi qu'une séance d'irradiation.

Etude clinique :

La leucémie lymphoïde chronique de Mme R... 74 ans était connue depuis 14 ans. Cette malade était hospitalisée depuis deux ans pour des signes sans rapport avec sa leucémie (sénilité). Elle n'avait reçu aucun traitement depuis deux ans, et pendant les deux dernières années sa lymphocytose oscillait autour de 44 000 lymphocytes/mm3. A cette hyperlymphocytose s'associait avant l'irradiation une importante infiltration lymphocytaire de la moelle (80 % des éléments nuclées). L'infiltration médullaire était d'ailleurs confirmée par la biopsie de moelle. Il n'existait par contre ni adénopathies superficielles, ni splénomégalie, et la gravité de l'état de la malade (infections multiples) nous interdisait chez elle la lymphographie.

Conditions d'irradiation :

L'irradiation par rayons U.V. a duré sept heures, avec un temps d'irradiation de deux minutes et un volume sanguin total irradié de 20,400 litres. L'héparinisation fut assez modeste : 50 mg d'Héparine ont été injectés au début de l'irradiation, et 10 mg toutes les demi-heures pendant toute la durée d'irradiation soit 180 mg d'Héparine par voie veineuse au total en 7 heures.

Résultats :

Le chiffre total des leucocytes a baissé pendant l'irradiation. A la fin de l'irradiation, la lymphocytose sanguine était passée de 44 000 à 32 000. Le lendemain de l'irradiation, la lymphopénie s'exagérait et la lymphocytose tombait à 10 000/mm3.

Pendant 15 jours, la lymphocytose s'est maintenue autour de 10 000/mm3. La lymphocytose augmenta ensuite lentement (13 000 lymphocytes/mm3 au douzième jour) et le 34ème jour après l'irradiation, la malade est morte d'une autre cause. La lymphocytose était autour de 20 000.

L'infiltration médullaire n'a pas été modifiée par l'irradiation : à la ponction de moelle, au 15ème jour après l'irradiation, le pourcentage de lymphocytes restait identique. La biopsie de moelle post-mortem confirme la persistance de l'infiltration massive.

La chute des lymphocytes s'est accompagnée d'une augmentation de l'uricémie (passant de 5 à 9 mg/litre).

Si le nombre des lymphocytes diminua franchement, celui des polynucléaires ne fut pas modifié. De même, la diminution du nombre de globules rouges s'est faite tardivement, de façon modérée, et il n'y eut aucune preuve d'hémolyse (pas d'hémoglobinémie); pas d'augmentation du nombre de réticulocytes, pas d'hyperbilirubinémie). Le nombre des plaquettes a baissé pour passer de 400 000 à 180 000/mm3 et revenir à la normale le 22ème jour.

b) Le deuxième malade a subi trois séances d'irradiation.

Etude clinique :

La leucémie lymphoïde chronique de Monsieur VI..., 63 ans, était connue depuis peu de temps : il était hospitalisé le 24 mars pour fatigue générale, et c'est à l'occasion de cette hospitalisation qu'on constate une lymphocytose à 160 000 par mm3, une infiltration médullaire avec 95 % de lymphocytes, une augmentation du volume de tous les ganglions et une splénomégalie. La lymphographie est aussi pathologique. Trois mois plus tard, sans que le malade ait subi aucun traitement, il subira trois séances d'I.E.C.S.

Conditions d'irradiation :

L'irradiation par rayons U.V. a duré 4 heures, avec un temps d'irradiation de deux minutes, un débit horaire de 4 litres et un volume sanguin total irradié de 20,400 litres. L'Héparinisation fut identique au cas n° 1.

Résultats :

La figure p. 90 résume les résultats obtenus. La diminution des lymphocytes fut constante à chacune des trois séances d'irradiation. De 250 000 lymphocytes par mm3 avant toute irradiation, la lymphocytose est passée après 3 séances à un chiffre oscillant autour de 50 000. Il faut signaler cependant la remontée rapide constatée après la deuxième séance et la difficulté avec les doses utilisées pour descendre au-dessous de 50 000. 49 jours après l'irradiation, alors que Monsieur VI..., était revenu dans un autre hôpital, il décèda d'une complication infectieuse pulmonaire.

c) La troisième malade était depuis longtemps traitée au Chlorambucil.

Etude clinique :

La leucémie lymphoïde chronique de Mme FR..., 67 ans était connue depuis 4 ans, elle entraînait une lymphocytose sanguine et médullaire avec augmentation du volume des ganglions et splénomégalie. D'abord laissée sans traitement, elle fut mise pendant 6 mois à 4 comprimés de Chlorambucil qui firent tomber sa lymphocytose de 100 000 à 40 000.

Conditions d'irradiation :

Contrairement aux deux autres malades, Mme FR... subit une irradiation avec deux appareils avec un temps d'irradiation de deux minutes, mais un débit horaire de 6 litres et un volume sanguin total irradié de 45 litres la première fois,de 22, 5 litres la seconde fois, et de 34 litres la troisième fois.

Résultats :

Les lymphocytes sanguins sont passées de 100 000 (figure p. 91) à 30 000, après trois séances d'irradiation. Les ganglions ne seront pas modifiés et la rate reste augmentée de volume. La malade continue a être suivie dans nos services.

d) La dernière malade semble être résistante au Chlorambucil.

Etude clinique :

La leucémie lymphoïde chronique de Mme FE..., 68 ans est connue depuis 1962. Ayant alors 120 000 lymphocytes par mm3, elle fut traitée pendant 5 ans d'une façon permanente au Chlorambucil de 3 à 5 comprimés par jour .

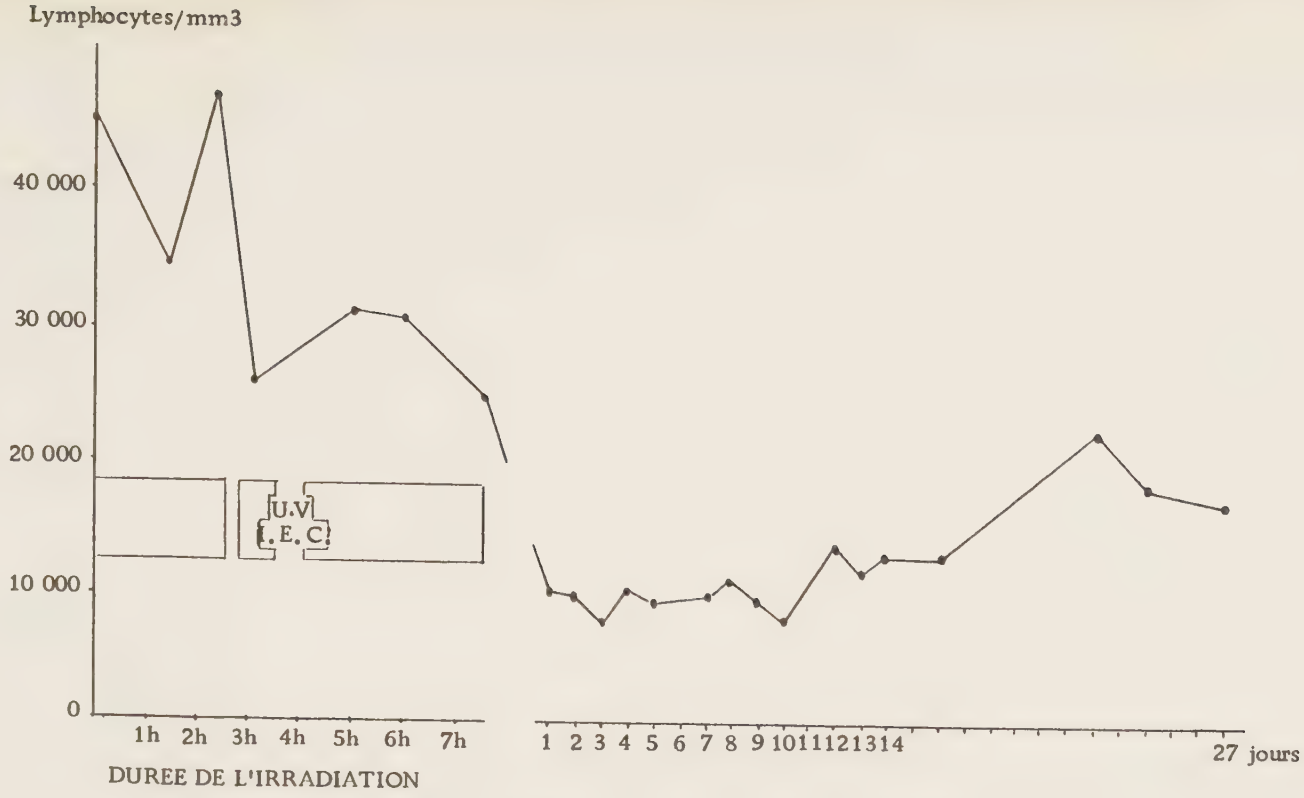
Elle entra dans le service avec de volumineux ganglions superficiels, une rate débordant les fausses côtes de deux travers de doigts, et une lymphographie pathologique. Malgré la persistance du traitement, son chiffre de globules blancs était remonté à 40 000.

Conditions d'irradiation :

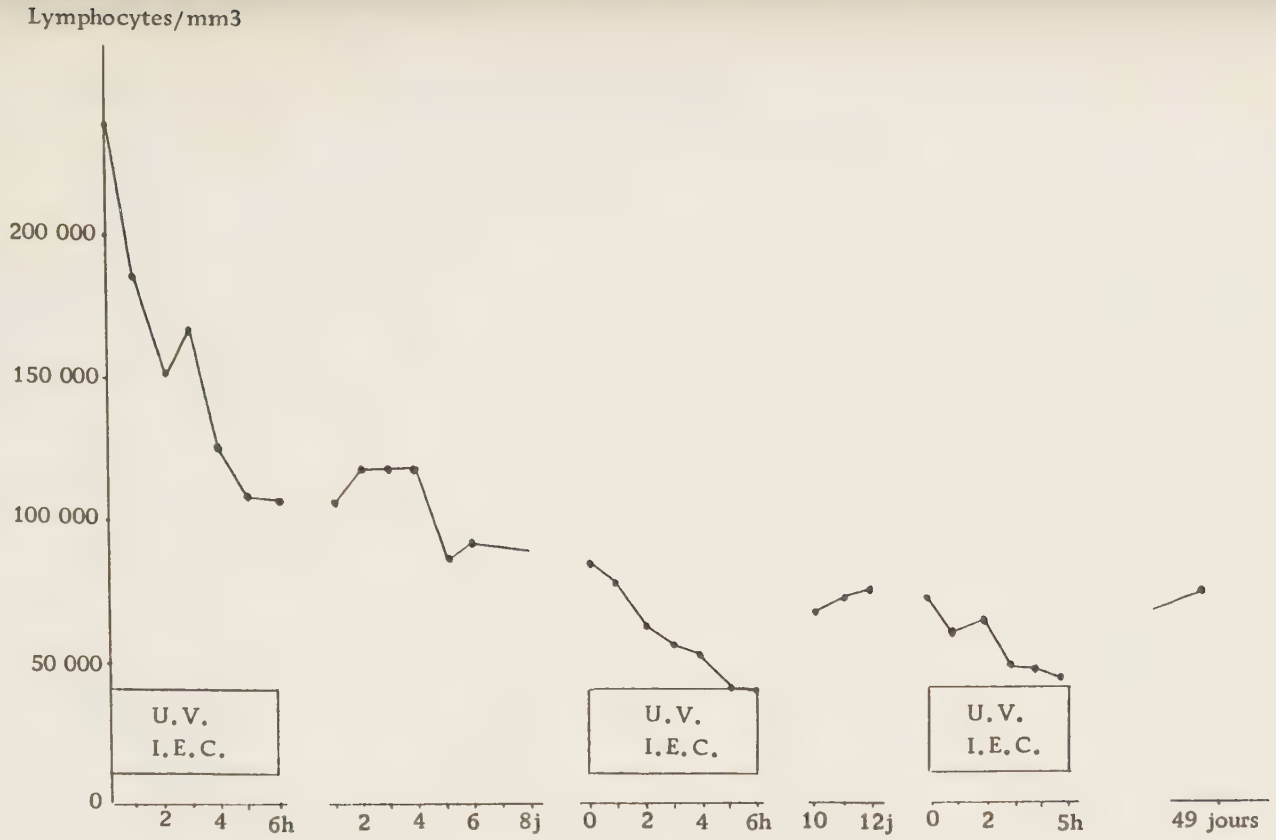
L'irradiation fut entreprise deux mois après l'arrêt du traitement, le chiffre des globules blancs était remonté à 160 000. Elle reçut 3 séances d'irradiation à une semaine d'intervalle, durant chacune 4 heures, avec un temps d'irradiation de deux minutes et un volume sanguin total irradié de 34 litres, à chaque irradiation.

Résultats :

Après la première séance, les lymphocytes passèrent de 150 000 à 60 000, pour rester stables après trois séances, autour de 30 000. L'infiltration médullaire ne fut pas modifiée, mais la rate avait sensiblement diminué de volume, de même que les images lymphographiques. La patiente continue à être suivie dans le service.



L.L.C. (Mme RE..., Obs. n° 1) traitée par une seule séance d'irradiation extracorporelle.
7 heures d'irradiation avec un temps d'irradiation de 2 minutes et en tout 20 400 ml de sang irradié.



L.L.C. (Monsieur VI..., Obs. n° 2) traitée par 3 séances d'irradiation extracorporelle.
Temps d'irradiation 2 mn. 2 séances de 6 heures. 1 séance de 5 heures, c'est-à-dire 20 400 ml de sang irradié les 2 premières séances et 18 750 ml à la 3ème séance.

L.L.C. (Mme FR..., Obs. n° 3) traitée par 3 séances d'I.E.C. double appareil.
Temps d'irradiation 2mn avec une première séance de 6 heures, c'est-à-dire 45 litres d'irradiés. 2ème séance de 3 heures avec 22,5 litres d'irradiés, et 3ème séance de 4 heures avec 30 litres d'irradiés.

L.L.C. (Mme FE..., Obs. n° 4)- traitée par 3 séances d'I.E.C. double appareil.
Temps d'irradiation 2 mn avec 3 irradiations de 4 heures, c'est-à-dire chaque fois 30 litres d'irradiés.

RESUME CLINIQUE DES 4 CAS DE L. L. C. TRAITES

malades	âge	lymphocytose	médullogram	splénomégalie	adénopathies
n°1	74 ans ♀	44 000 environ	80 % lymphocytes	0	0
n°2	63 ans ♂	250 000	95 % lymphocytes	+	+
n°3	50 ans ♀	160 000	70 % lymphocytes	+	+
n°4	68 ans ♀	100 000	90 % lymphocytes	+	+

5 - Discussion

Plutôt que d'insister sur les indications d'une telle méthode que nous envisagerons plus particulièrement dans le prochain chapitre, il nous faut surtout nous attarder sur l'efficacité de cette méthode et son inocuité.

a) Les indications précises de cette technique ne peuvent encore être schématisées. La variété des tableaux cliniques que nous avons traités nous interdit d'aboutir à des conclusions réelles. Ainsi, si la première malade fut "choisie" dans un état catastrophique, toutes les données obtenues ces dernières années sur la cinétique lymphocytaire dans les leucémies lymphoïdes chroniques, laissent penser que c'est plutôt au début de la maladie, lorsque la circulation lymphocytaire est peu troublée, que cette méthode pourrait avoir ses meilleurs indications.

Il est aussi trop tôt pour choisir entre une irradiation par un rayonnement ultra-violet ou par les radiations ionisantes bêta ou gamma ou par les rayons X.

b) L'irradiation par les ultra-violets n'avait jamais été utilisée chez l'homme et nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux références sur ce sujet portant sur l'animal, et ayant des buts différents, l'une à visée bactériologique, l'autre immunologique,

DELAVILLE et THIERRY en 1957, publiaient les résultats d'auto-transfusion de sang irradié, par les U. V. chez les chiens atteints de maladie de CARRE. (27)

Plus récemment, en 1064, LATARJET faisait état de l'action inhibitrice des radiations sur les extraits leucémiques isologues par diminution de la leucémogénèse spontanée chez les souris A. K. (45)

c) De mécanisme encore mal élucidé, cette méthode reste innoffensive. La seule complication observée fut l'apparition de frissons au cours de l'irradiation, frissons isolés, sans modification tensionnelle, et sans aucun signe d'hémolyse. Ils sont inconstants. Ils cèdent dès l'arrêt de l'irradiation. Ils semblent dûs à des chocs pyrogènes et liés à une préparation imparfaite des spires.

Cette méthode est actuellement si bien tolérée que nous n'avons pas hospitalisé les deux dernières malades pendant les 3 séances d'irradiation. Venues le matin à l'hôpital, elles rentraient chez elles le soir.

d) Le résultat le plus marquant que nous avons obtenu est la diminution constante du chiffre sanguin des lymphocytes. Cette diminution semble en rapport avec le temps d'irradiation (elle n'est pas observée après un temps d'irradiation d'1 minute). D'importance variable d'un malade à l'autre, elle s'accroit souvent le lendemain de l'irradiation. Nous n'avons observé qu'une seule fois (cas n° 4) une diminution de volume de la rate et des ganglions.

Dans aucun cas, les polynucléaires n'ont été modifiés il existe souvent une diminution des globules rouges, sans preuve nette d'hémolyse (pas d'augmentation des réticulocytes ni de la bilirubine). Enfin, le chiffre de plaquettes a constamment été diminué, sans jamais s'accompagner de signes hémorragiques et pour revenir à la normale deux, trois jours après l'irradiation.

DISCUSSION GENERALE

L'I. E. C. S. permet l'irradiation des cellules du sang sans toucher aux organes hématopoïétiques.

Les résultats sont fonction de la sensibilité des cellules circulantes à l'irradiation et des rapports des cellules du sang avec celles des organes hématopoïétiques.

L'étude de ces deux problèmes est assez avancée pour la leucémie lymphoïde et permet de définir les indications et les techniques de l'I. E. C. S. dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Ailleurs les solutions ne peuvent être qu'ébauchées.

A - LA SENSIBILITE DU LYMPHOCYTE

Le phénomène de destruction des lymphocytes par I. E. C. S. sans destruction des autres cellules ou même sans modifications associées de la lignée rouge ou granuleuse est bien connu mais doit varier d'un sujet à l'autre et surtout d'un malade à l'autre.

a) De multiples travaux ont démontré cette grande sensibilité du lymphocyte et nous ne citerons que ceux de l'équipe de E. P. CRONKITE.

CRONKITE et JANSEN dans leurs premiers travaux sur l'I. E. C. S. se sont attachés à étudier les altérations des lymphocytes chez le veau, après leur passage dans l'irradiateur. Ils ont découvert que la plupart des lymphocytes présentaient une pycnose de leur noyau, à partir d'une certaine valeur de la dose de transit lorsqu'ils utilisaient une source de radiations ionisantes. De leurs différentes expériences ils ont déduit l'existence d'une relation directe entre la dose de transit et l'importance de la lymphopénie obtenue. (25, 21, 23)

Des doses de transit de 10 - 100 rads réduisaient de 30 % le taux des lymphocytes.

Des doses plus élevées, de l'ordre de 500-900 rads pour des volumes de sang irradiés comparables, provoquaient une baisse de 78 % du taux initial des lymphocytes.

Sur 2 lots de veaux, il a été vérifié que la lymphopénie obtenue sur le lot ayant reçu des doses de transit élevées, se maintenait plus longtemps que celle de l'autre lot ayant reçu des doses de transit beaucoup plus faibles.

JANSEN et Col. ont incubé du sang de veau soumis à l'I. E. C. S Les échantillons de sang ont été prélevés avant et après irradiation. Pour des doses de transit de 600 rads environ la totalité des lymphocytes disparaissaient pratiquement des échantillons de sang. La pycnose était parfois visible, en fait la majorité des lymphocytes était détruite.

Dans le même sens, COTTIER estime que les I. E. C. S. du sang doivent être pratiquées pendant de longues périodes, de façon continue ou intermittente, mais surtout, que les doses de transit doivent-être très fortes, de l'ordre de 600 à 700 rads, si l'on veut obtenir une lymphopénie importante et prolongée. (16-17)

Tous ces travaux ont conduit en définitive aux mêmes conclusions : s'il est classique de signaler la très grande sensibilité des lymphocytes aux radiations, des doses élevées de radiations ionisantes semblent les meilleures en irradiation extracorporelle.

La clinique nous apporte des résultats sensiblement voisins ; elle démontre que l'I. E. C. S. peut entraîner des chutes importantes de la lymphocytose sans affecter le taux des globules rouges ni celui des polynucléaires. Pour des doses moyennes de 300 rads, seule une lymphopénie est constatée.

Le problème du mécanisme d'action des radiations ionisantes sur le lymphocyte reste posé. L'observation de la pycnose du noyau lymphocytaire ne permet pas de tirer une conclusion.

b) Il a aussi été prouvé qu'au cours de la leucémie lymphoïde chronique cette sensibilité était variable.

SHREK a montré in vitro les grandes variations de sensibilité du lymphocyte. (62)

Les résultats cliniques après irradiation splénique sont aussi difficiles à systématiser. (TUBIANA). (61)

c) Nous avons déjà étudié l'action des U. V. sur le lymphocyte, nous ignorons encore si elle est identique chez tous les malades.

Tous ces problèmes sont actuellement à l'étude, ainsi que l'action des radiations ionisantes, et celle des radiations ultraviolettes.

Faut-il établir un lien entre la désorganisation de la synthèse d'A. D. N. et la mort plus ou moins rapide de la cellule.?

B - LA CIRCULATION DES LYMPHOCYTES

a) L'ignorance de son existence explique sans doute les échecs des premiers auteurs ayant pratiqué l'I. E. C. Ils ne pouvaient provoquer une lymphopénie durable, parce qu'ils n'irradiaient pas assez longtemps et que le volume de sang irradié était insuffisant. La découverte de cette circulation a orienté la technique de l'I. E. C. : irradier longtemps et plusieurs fois la masse sanguine totale, pour atteindre les stocks lymphocytaires intra et extravasculaires. Une perturbation, un ralentissement de cette circulation peuvent expliquer certains échecs de l'I. E. C. S. dans la leucémie lymphoïde chronique.

b) Les travaux de recherches effectués sur des organismes animaux ou humains à l'état normal, ont maintenant bien confirmé que la plupart des lymphocytes du sang circulant sont des cellules qui ne se multiplient pas, ayant une longue durée de vie de l'ordre de 100 jours et passent continuellement du sang vers la rate, les ganglions et la lymphe du canal thoracique. (2-3-4-16).

Les expériences de GOWANS chez le rat ont les premières mis en évidence la réalité d'une circulation lymphocytaire. Il a drainé par canulation le canal thoracique de rats pendant plusieurs jours. Il a constaté que le débit lymphocytaire de la lymphe était 10 fois supérieur au débit lymphocytaire du sang, mais ce débit diminuait progressivement au cours de l'expérience accompagnée d'une atrophie des organes lymphoïdes. Ceci démontrait la probabilité d'une circulation permanente des lymphocytes entre le sang et la lymphe. (37)

D'autres expériences sont venues étayer cette hypothèse. Ainsi, la transfusion de petits lymphocytes marqués par traceur radioactif a été effectuée chez des rats isologues. Ces lymphocytes ont été retrouvés quinze minutes plus tard dans les parois des veinules ganglionnaires, le lendemain ils avaient gagné les ganglions, les plaques de Peyer, la moelle, bref tous les organes "lymphocytaires" sauf le thymus. Enfin, quelques jours plus tard, la grande majorité des cellules marquées était retrouvée dans le canal thoracique. (33)

L'existence d'une circulation lymphocytaire a été également vérifiée chez le veau, le mouton, la chèvre et enfin dans l'organisme humain. (3)

La multiplicité des problèmes techniques à résoudre a compliqué l'étude de la cinétique lymphocytaire chez l'homme. En dépit de ces complications et des risques : risques hémorragiques, tendance thrombosante, difficulté de maintenir la canulation pendant un temps suffisant, les canulations du canal thoracique tentées par PERRY (53-54-55) et son équipe et D. FRIES (34) ont confirmé l'existence d'une circulation lymphocytaire chez l'homme analogue à celle de l'animal. La preuve en a été administrée par la transfusion de lymphocytes du canal thoracique d'un donneur de sexe féminin à un receveur de sexe masculin.

Actuellement la circulation peut être étudiée chez l'homme par :

- la canulation du canal thoracique,
- l'autotransfusion de lymphocytes marqués. Elle est surtout pathologique dans la leucémie lymphoïde chronique (7) et devrait être étudiée systématiquement avant toute tentative d'irradiation.

c) Apports de l'I. E. C. S. à l'étude de la circulation lymphocytaire

Dans les études de cinétique lymphocytaire, les méthodes de marquage isotopique soit in vivo, soit in vitro ne sont pas sans inconvénients, risques d'erreurs ou dangers pour les manipulateurs.

Or, l'I. E. C. S. peut par contre constituer une méthode de marquage, plus simple et plus sûre, par les modifications qu'elle entraîne au niveau des chromosomes des noyaux lymphocytaires.

FIELD a développé cette idée et proposé de compter les modifications des chromosomes des lymphocytes, stimulées par la phytohémagglutinine. L'analyse des modifications dicentriques induites par un seul passage dans le champ d'irradiation puis plus tard pendant et après une irradiation extracorporelle prolongée, permet de calculer la taille du pool des lymphocytes circulants, le taux d'échange entre les lymphocytes du canal thoracique et des organes lymphoréticulaires d'une part, et le pool des lymphocytes circulants d'autre part, et enfin, la durée de vie des lymphocytes irradiés. FIELD a publié récemment l'étude d'un cas et d'une expérience concluante pour sa méthode. (30-31)

CRONKITE considère qu'il existe entre le sang et les tissus lymphoréticulaires des échanges permanents (cf. fig. 7 p. 32). Si l'I. E. C. S. est pratiquée à doses suffisantes pour tuer les lymphocytes et pour vider en partie le sang circulant de ses lymphocytes, il devrait en résulter un appauvrissement en lymphocytes des tissus lymphoïdes. Cet appauvrissement serait bien entendu fonction de l'importance et de la rapidité des échanges entre ces deux compartiments lymphocytaires, vasculaires et extravasculaires. (19-20)

Or, d'après l'irradiation du sang circulant de veau, CRONKITE a pu constater que le chiffre des lymphocytes du sang et du canal thoracique tombe rapidement, mais reste voisin de la normale dans diverses zones seulement des organes lymphoréticulaires. (17)

L'image histologique du ganglion après irradiation extracorporelle est caractéristique. La couronne des petits lymphocytes entourant le centre germinatif disparait plus ou moins rapidement, ce qui suggère que ces petits lymphocytes appartiennent à l'ensemble des lymphocytes circulants. Ces résultats confirment les expériences de canulation chez le veau. (20)

SCHIFFER et CRONKITE divisent les lymphocytes circulants en trois pools : sanguin, facilement mobilisable (readily accessible compartment RAC) et lentement mobilisable. Ils ont montré chez deux malades que le pool facilement mobilisable pouvait être calculé aussi bien par autotransfusion des lymphocytes marqués que par les seules techniques d'I. E. C. S. : après un certain nombre d'irradiations, le chiffre des lymphocytes ne descend pas au-dessous d'un certain seuil et on peut admettre qu'à ce moment là, le pool rapidement mobilisable (RAC) a à peu près complètement disparu.(68d).

Chez l'homme, après l'I. E. C. S. la lymphopénie est constante pour des doses de transit convenables. Mais la réponse des ganglions et de la rate est variable tantôt spectaculaire, tantôt lente et modeste et souvent nulle. Avec les radiations U. V., nous n'avons observé sur un malade qu'un seul cas de diminution du volume de la rate et des ganglions. (24)

Dans la leucémie aigue myéloblastique, les échecs constatés tendraient à prouver que les cellules myéloïdes ne circulent pas.

En bref, l'I. E. C. S. confirme la réalité de la circulation lymphocytaire, elle permet de l'étudier et de concevoir l'existence de compartiments cellulaires mobilisables et de compartiments cellulaires peu mobilisables. Enfin, l'I. E. C. S. paraitrait démontrer l'absence de recirculation des cellules myéloïdes.

C - TECHNIQUES D'IRRADIATION et INDICATIONS

1 - Techniques

En fonction de toutes les hypothèses précédentes, des confirmations expérimentales et des résultats cliniques déjà analysés, quel est le procédé le meilleur pour utiliser l'I. E. C. S. ?

Faut-il pratiquer de courtes séances d'irradiation pendant des périodes prolongées de plusieurs semaines ou mois à des intervalles de temps variables ?

Ou faut-il préférer l'irradiation continue et seulement pendant quelques jours ?

Certes, les expériences sont encore trop peu nombreuses pour trancher, néanmoins les auteurs se partagent en deux écoles :

- d'une part, avec CRONKITE, plusieurs pensent qu'il soit trop tôt pour donner une réponse définitive, que l'irradiation intermittente serait plus efficace, à conditions que les irradiations aient une durée suffisante, quelques heures au moins. L'effet lymphopénique ou tout au moins une lympho-

cytose plus faible pourrait ainsi se maintenir et les chances d'obtenir une régression des adénopathies s'accroitre, une fois la lymphopénie assurée. Parallèlement les risques d'hémolyse, disparaîtraient avec l'accumulation des doses. CRONKITE semble être suivi dans cette voie par FLIEDNER, ANDERSEN, THOMAS.

STRYKMANS s'appuie sur le fait que d'une part les échanges de cellules lymphocytaires entre le compartiment extravasculaire et le sang sont plus lents dans la leucémie lymphoïde chronique que dans les conditions normales, et que d'autre part, la diminution des cellules circulantes après irradiation n'est en général pas suivie d'une remontée rapide du taux de ces cellules.

Il en conclut qu'il est plus logique en conséquence de pratiquer des irradiations intermittentes. (57)

- l'autre école, représentée par FIELD en particulier, soutient que, s'il existe un échange rapide de la population lymphocytaire entre les divers secteurs, il n'y a aucun avantage à fractionner les irradiations. La seule indication de l'irradiation fractionnée serait l'existence d'une population lymphocytaire sanguine s'échangeant lentement avec le reste des lymphocytes, car l'irradiation prolongée n'aurait d'autre effet qu'une "ré-irradiation" de cellules déjà tuées. (30-31).

Mais FIELD à partir de ses observations des modifications chromosomiques de cellules irradiées, qui lui permettent d'apprécier la cinétique lymphocytaire, a montré justement qu'il existe un échange rapide entre les divers pools des lymphocytes. Fractionner le traitement serait alors sans intérêt sur le plan de la cinétique lymphocytaire, même si cette circulation est ralentie dans la leucémie lymphoïde chronique.

GARRETT a irradié d'une manière continue 4 leucémies lymphoïdes chroniques. Dans chaque cas, au cours du traitement, il a assisté à une baisse du chiffre de lymphocytes dans le sang suivie souvent d'une diminution du volume de la rate et des adénopathies. Après l'arrêt de l'irradiation, le chiffre des lymphocytes est remonté très lentement au chiffre initial. GARRETT en déduit que le compartiment des lymphocytes facilement mobilisables a été détruit. (35)

Certains, et en particulier FLIEDNER, devant la discordance des seuils de sensibilité des lymphocytes in vitro et in vivo posent le problème des modifications cellulaires directement liées à l'irradiation et celui de la réponse de l'organisme, reconnaissant les cellules irradiées. (32-33-37)

Effectivement , in vitro, la résistance du lymphocyte aux radiations est plus grande, 1 000 rads sont souvent nécessaires pour le détruire.

Le choix difficile des modalités d'application de l'I. E. C. S. est d'autant plus complexe que dans la leucémie lymphoïde chronique il existe un trouble certain de la circulation lymphocytaire qui semble être très variable selon les individus.

2 - Les indications

a - la leucémie lymphoïde chronique

Elle constitue bien entendu l'indication de choix de l'I. E. C. S Pour néanmoins être certain d'une relative efficacité, c'est-à-dire dépasser le simple effet d'une lymphopénie transitoire, en agissant sur les autres sites lymphocytaires : rate, ganglion etc..., il faudrait pouvoir apprécier l'importance des phénomènes de recirculation des lymphocytes avec chaque malade. Les marquages isotopiques, avant d'entreprendre toute irradiation, peuvent alors fournir d'utiles renseignements et orienter éventuellement vers l'une ou l'autre des techniques, soit l'irradiation continue, soit l'irradiation intermittente. Une délicate question se pose : faut-il entreprendre d'emblée le traitement par irradiation extracorporelle du sang, dès le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique posé, ou bien réserver cette thérapeutique aux formes devenues résistantes à la chimiothérapie classique.

En l'état actuel des travaux et des expérimentations cliniques, seules des hypothèses peuvent être formulées. Tous les auteurs ont au début traité des malades résistant à la chimiothérapie.

CRONKITE commencerait à irradier le sang de leucémie lymphoïde chronique dès le diagnostic posé.

Nous avons par I. E. C. S. avec rayons U. V. commencé le traitement d'une leucémie lymphoïde chronique connue depuis peu de temps (cf. cas n° 2). Le résultat a été favorable au début.

GARRETT et LATHJA préconisent l'irradiation dès la certitude du diagnostic. Ils croient à l'éventuelle possibilité d'une augmentation de la sensibilité de la leucémie à la chimiothérapie après irradiation. (57)

b - les leucémies aigues

L'ignorance actuelle de la sensibilité des cellules leucémi-

ques aux radiations et de l'importance de leur pool circulant nous rendent incapables d'en préciser les indications convenables.

Les résultats, nous l'avons vu, sont décevants. L'aspect de la moelle n'a jamais pu être modifié. L'intérêt de l'I. E. C. S. dans les leucémies aigues est donc incertain. La méthode doit néanmoins être tentée lorsque la chimiothérapie est contre-indiquée ou est devenue inéfficace. Il n'est pas exclu qu'elle puisse être dans quelques cas utile.

L'expérience de BULLIMORE permet peut-être d'espérer une grande efficacité de l'association I. E. C. S. + chimiothérapie.(9bis)

c - Les leucémies myéloïdes chroniques

Le même problème se pose pour la leucémie myéloïde chronique. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour ont été aussi mauvais ou insuffisants. Comment interpréter ces échecs alors que le marquage de cellules leucémiques granuleuses a prouvé la sortie de ces éléments hors du sang vers la moelle (PERRY et coll). (53-54)

Une partie des cellules granuleuses, immatures, circulant dans le sang, reviendraient donc vers la moelle. Théoriquement, on devrait alors parvenir par l'I. E. C. S. à éliminer une grande partie ou la presque totalité des cellules leucémiques extravasculaires.

Les échecs enregistrés résulteraient-ils d'une technique seulement mal adaptée au processus leucémique en cause ? Si cependant la "recirculation" des éléments granuleux jeunes est minime, on s'expose à être obligé de délivrer des doses d'irradiations trop élevées, et à encourir les risques d'une hémolyse importante, d'une lymphopénie grave, d'une aplasie médullaire.

Néanmoins, il est raisonnable d'espérer des rémissions complètes dans la leucémie myéloïde chronique par l'I. E. C. S, si les modalités techniques deviennent appropriées.

CONCLUSIONS

La mise au point de l'irradiation extracorporelle du sang (I. E. C. S.), nous l'avons vu, n'a pas demandé moins de 40 ans. On peut d'ailleurs diviser l'histoire de cette technique en trois périodes :

- la première n'a été qu'une longue suite de tatonnements de recherches pures.

  En effet, quelques auteurs, peu nombreux du reste, ont étudié l'influence des radiations ionisantes sur les cellules sanguines sans jamais pouvoir établir ni règles ni lois. Dès 1921 pourtant, GLEY et HEYMANS, qui avaient entrepris l'étude de l'action de nombreux facteurs, en particulier la température, sur le sang d'une circulation extracorporelle, constataient une modification du taux des globules blancs après irradiation sanguine.

  Les travaux qui ont repris ensuite ces expériences n'ont guère abouti qu'à la conclusion que le lymphocyte était la cellule la plus radiosensible des éléments circulants.

- La deuxième période, beaucoup plus courte, s'ouvre en 1962. C'est la période charnière en quelque sorte, celle des premières applications cliniques. CRONKITE réunissant des notions nouvelles sur la physiologie du lymphocyte : son origine, sa circulation, sa destination et s'appuyant sur la notion plus ancienne de la grande sensibilité du lymphocyte aux radiations, conçoit et met au point une nouvelle technique d'application de l'I. E. C. S. en thérapeutique. Parallèlement l'I. E. C. S. se révèle être une méthode complémentaire des expériences de marquage isotopique, de canulation du canal thoracique pour l'approche de la physiologie du lymphocyte.

  En 1962, CRONKITE publie ses premiers résultats cliniques dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, ces résultats semblent confirmer en partie ses hypothèses.

- La troisième période, actuelle, est marquée par le développement des possibilités de l'I. E. C. S. CRONKITE a fait école, l'I. E. C. S. suscite l'intérêt d'équipes de plusieurs pays. Les publications se multiplient.

L'intérêt de l'I. E. C. S. est en effet triple : l'I. E. C. S. permet d'étudier la cinétique lymphocytaire, de vérifier le rôle du lymphocyte en immunologie, enfin, de détruire des cellules anormales.

Le sang dérivé dans un dispositif de circulation extracorporelle (tubulure plastique) passe devant une source de radiations ionisantes (bêta ou gamma) ou de rayons U. V. Tout le volume sanguin qui a traversé l'irradiateur retourne intégralement dans la circulation.

Les avantages de l'I. E. C. S. par rapport aux autres méthodes d'études ou thérapeutiques sont évidents : produire une lymphopénie sans entraîner de déperdition sanguine et par conséquent sans modifier l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Le dispositif même élimine les risques d'irradiation des organes hématopoïétiques.

L'appréciation des résultats obtenus est cependant difficile et seulement approximative en raison de l'impossibilité de mesurer tous ces effets des irradiations tant sur les cellules sanguines à l'échelle sub-cellulaire que sur le plasma à l'échelle moléculaire.

La lymphopénie et parfois la régression des adénopathies consécutives à l'I. E. C. S. chez un malade atteint de leucémie lymphoïde chronique ne semblent pas s'accompagner d'altérations de la lignée granuleuse ni d'hémolyse. Les plaquettes ont souvent diminué sans modification morphologique apparente.

De même l'équilibre chimique normal du sang ne semble pas en être affecté, tout autant qu'on a pu le vérifier. Des travaux sont en cours sur ce sujet, ils étudient l'action des radiations sur la structure moléculaire des principales protéines sanguines (HOLLARD).

Toutefois, une élévation passagère de l'uricémie, témoignant d'une lyse cellulaire accrue, a été dans la plupart des cas constatée en même temps que la chute du taux des lymphocytes.

Les résultats cliniques les plus favorables ont été obtenus dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques : une baisse sensible du chiffre des lymphocytes circulants a toujours suivi les premières séances d'irradiation. L'amélioration de l'état général a été fréquente mais le plus souvent, moelle, rate, ganglions demeuraient inchangés. La durée des rémissions a été très variable selon les malades.

Beaucoup moins favorables ont été les résultats de l'I. E. C. S. dans la leucémie aigue et la leucémie myéloïde chronique, sans que l'on puisse réellement l'expliquer.

En immunologie, l'I. E. C. S. peut produire une légère augmentation de la tolérance de l'hôte vis-à-vis du greffon. Sur le plan de la recherche, elle a facilité la démonstration de la place du lymphocyte

dans les processus immunulogiques et l'I. E. C. L. a confirmé que toutes les cellules rejetant une greffe de peau sortent du ganglion satellite par ses vaisseaux efferents avant de se jeter par le canal thoracique dans la circulation sanguine.

Bien que les premières publications de CRONKITE remontent à 1962, il n'est pas encore possible de s'appuyer sur des statistiques valables. En effet moins d'une centaine de malades, atteints de leucémies diverses ont été traités jusqu'à aujourd'hui par I. E. C. S., et parmi ceux-ci, pour beaucoup, tout espoir de rémission nouvelle par la chimiothérapie était perdu.

Par les rayons U. V., nous avons traité seulement 4 leucémies lymphoïdes chroniques. Nous avons chaque fois obtenu une diminution marquée du chiffre sanguin des lymphocytes, mais une fois seulement une régression de la splénomégalie et des adénopathies. La méthode a été parfaitement tolérée.

Dans un chapitre de discussion générale, nous avons considéré les quelques problèmes théoriques et pratiques que posent l'I. E. C. S

L'existence d'une circulation des lymphocytes entre les organes lymphoréticulaires et le sang d'une part, la radiosensibilité du lymphocyte d'autre part sont les deux éléments fondamentaux sur lesquels est fondée l'I. E. C. S.

La circulation des éléments à irradier, si elle était importante et rapide, et si elle affectait la totalité des éléments visés, assurerait estime-t-on, un succès plus net dans le traitement des leucémies.

Or, sans pouvoir toutefois le démontrer, on considère que la leucémie lymphoïde chronique s'accompagnerait d'un trouble de cette circulation. Discret au début de l'évolution de la maladie, ce trouble deviendrait majeur après plusieurs rémissions.

La plupart des malades traités ce jour par l'I. E. C. S. avaient déjà été soumis à la chimiothérapie et à la corticothérapie, dont l'efficacité s'amenuisait lorsqu'elle n'était pas devenue nulle. Les chances d'améliorer l'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique en la traitant par I. E. C. S. dès le diagnostic posé avant toute autre thérapeutique seraient, on peut logiquement le penser, plus grandes.

Quelques auteurs dont CRONKITE ont déjà décidé d'essayer cette conduite thérapeutique.

L'ignorance de l'exacte "importance" de la cinétique lymphocytaire de chaque individu pourrait expliquer certains échecs. FIELD et quelques autres préconisent le marquage isotopique de lymphocytes de façon à pouvoir "apprécier" la circulation lymphocytaire.

La radiosensibilité du lymphocyte est certes un fait admis. Mais cette sensibilité est encore variable d'un individu à l'autre, ceci a été prouvé in vitro sur du sang de leucémie lymphoïde chronique de deux individus, les lymphocytes de l'un étaient sensibles à 2 r, ceux de l'autre malade résistants à 1 000 r.

Nous ne connaissons par le mécanisme d'action des radiations ionisantes au ultraviolettes sur les cellules sanguines et le lymphocyte en particulier. Nous ignorons même s'il y a une différence dans le mécanisme d'action entre les U. V. et les radiations bêta ou gamma. Ni le May-Grunwald Giemsa au microscope optique, ni le microscope électronique n'ont révélé des modifications morphologiques et structurelles du cytoplasme ou du noyau des cellules irradiées. Seul témoin de la lyse cellulaire, l'uricémie s'élève d'une manière transitoire après les irradiations.

Néanmoins, à la lumière des différents résultats publiés et en accord avec les hypothèses qui ont motivé le regain d'intérêt pour l'I. E. C. S., il est possible de fixer quelques modalités d'utilisation de cette technique.

Méthode originale et nouvelle l'I. E. C. S. devrait contribuer aux progrès de la thérapeutique des leucémies.

Cette thèse n'a eu d'autre ambition que de rassembler à travers les publications faites sur l'I. E. C. S., les éléments intéressants de l'évolution de cette technique et de ses résultats, et de rapporter par la même occasion les résultats de nos récents travaux effectués sous la direction de J. L. BINET à Paris sur l'I. E. C. S. par les U. V.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSEN V., BORENSEN S. F., KILLMAN S. A.
Traitement de la leucémie lymphoïde chronique par l'irradiation extracorporelle.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968 5

2 - ARVAY N., PICARD J.
La lymphographie : étude radiologique et clinique des voies lymphatiques normales et pathologiques.
Masson Ed. 1961

3 - BERNARD Jean, BINET J. L.
Lymphe et circulation des lymphocytes chez l'homme.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966 6, 585.

4 - BIERMANN H. R., BYRON R. L. KELLY K. H.
The characteristics of thoracic duct lymph in man
J. Clin. Invest. 32 - 637

5 - BINET J. L., VILLENEUVE B., BECART R., LAUDAT P., BERNARD J.
Espace de diffusion des lymphocytes
XI th Congress of the international society of Hematology
Sydney 1966

6 - BINET J. L., VILLENEUVE B., LAUDAT P., BECART R., BERNARD J.
Ultrastructure and labelling of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemie
Nith Congress of the International Society of Hematology
Sydney, August 1966, Slight Ed.

7 - BINET J. L., LOGEAIS Y., VILLENEUVE S., BATHEY S., BERNARD J.
Examen de la lymphe au cours de la leucémie lymphoïde chronique.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966 - 6 - 586

8 - BINET J. L., VAN RAPENBUSCH R., VILLENEUVE B., BECART R., BERNARD J.
Effets du rayonnement ultraviolet sur les lymphocytes du sang. Inhibition de l'incorporation de l'uridine.
C. R. Acad. sc. PARIS t. 265 pages 173-176 10/7/67

9 - BINET J. L., VILLENEUVE B., VAN RAPENBUSCH R., BECART R., MIGNON F., VAUGIER G., BERNARD J.
Premiers résultats de l'irradiation extracorporelle ou sang par rayonnement ultra-violet.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968 - 5 -

9bis - BULLIMORE J. A., CHAN B. W. B, HAYHOE F. G. J.
Effect of Extracorporeal Irradiation of the Blood on Bone Marrow Activity in Acute Leukaemia.
Nature 221, Mars 8, 1969.

10 - CHANANA A. D., BRECHER G., CRONKITE E. P.
The influence of extracorporel irradiation of the blood dans lymph on skin homograft rejection
Rad. Res. 1966 27 - 330

11 - CHANANA A. D., BRECHER G., and CRONKITE E. P.
Histological observations in Skin Autografts, Isografts and Allografts in Cattle
Amer. J. Path. 49 ; 1125-38 (déc.) 1966

12 - CHANANA A. D., CRONKITE E. P. and Joel D. D.,
Thymectomy of the Calf
Amer. J. Vet. Res. 28. 1591. 95 (sept) 1967

13 - CHANANA A. D. and CRONKITE E. P.
Semipermanent Extracorporeal
Arterio-Venous and Thoracic Duct-Venous Shunts in Cattle,
Amer. J. Vet. Res. 27. 683-88 (may) 1966

14 - CHANANA A. D., CRONKITE E. P., JOEL D. D., SCHIFFER L. M. and SCHNAPPAUF Hp
Studies of lymphocytes XIII : the role of immunologically committed lymphocytes in rejecting skin allografts
Journal of Experimental Medecine - sous presse -

15 - CHANANA A. D., CRONKITE E. P., JOEL D. D., L. M. SCHIFFER
Skin allograft survival in lymphocyte depletet Calves.
Proceedings of the second International Congress of the Transplantation Society

16 - COTTIER R., RUCHTIC, SORDAT B., CRONKITE E. P.
L'irradiation extracorporelle du sang : moyen d'évaluer la circulation des lymphocytes
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968 - 5 -

17 - COTTIER H., CRONKITE E. P., JANSEN C. R., RAI J. R., SINGER S., SIPE C. R.
Studies on Lymphocytes III. Effects of Extracorporeal Irradiation of Circulating Blood upon the Lymphoreticular Organs of the calf
Blood 24 : 241-53 (sept.) 1964)

18 - CROIZAT P., REVOL L., PAPILLON J., PINET, BUSSY
Essai de traitement des leucoses aigues par réinjection au malade de son propre sang irradié par rayons X.
Le sang. Biologie et Pathologie 1962.

19 - CRONKITE E. P., JANSEN C., COTTIER H., NAITTI HAI, SIPE D.
Lymphocyte production mensured by extracorporeal irradiation, canulation and labelling techniques.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1964 - 113 - 566

20 - CRONKITE E. P.,
Effets de l'irradiation extracorporelle du sang et de la lymphe sur le système lympho-réticulaire.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968 - 5 -

21 - CRONKITE E. P. JANSEN C. R., MATHER G. C., NEILSON N. O, USENIK E. A., ADAMIK E. R. and SIPE C. R.
Studies on Lymphocytes I. Lymphocytopenia Produced by Prolonged Extracorporeal Irradiation of the Blood
Blood 20 : 203 - 13 (aug.) 1962

22 - CRONKITE E. P.
Influence of extracorporeal irradiation of blood upon lymphocytes and immunity
Proc. Colloque du CNRS sur la greffe des cellules hématopoïétiques allogéniques.

23 - CRONKITE E. P., JANSEN C. R., RAI K. R., COTTIER H. and FLIEDNER T. M.
Combined application of lymph duct drainage and extracorporeal irradiation of blood in study of lymphopoiesis. In guiness Symposium on Cell Proliferation. Dublin 1962.
Cell Proliferation : A Guiness symposium held at Univ. of Dublin, Trinity College. Edited by L. F. Lamerton and R. J. M. Fry. 241 pp. Oxford, Blackwell 1963, Pp 126-156

24 - CRONKITE E. P.
Dépletion lymphocytaire par irradiation extracorporelle du sang et de la lymphe.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, 5.

25 - CRONKITE E. P.
A Historical account of development of knowledge about lymphocytic function.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, Tome 8, n° 5, p. 503

26 - DALL'ACQUA V., ZOPPELLARI T.,
La radiologicamedica - 17 - 1930

27 - DELAVILLE D., G. THIERY
Autotransfusion du sang irradié par les U. V. chez des chiens atteints de maladie de CARRE.
Ann. Pharm. Fr. 1954 12 - 90

28 - DUCUING G., BUGNARD L., MILETZKI C.
Action des rayons X sur le sang circulant exteriorisé
Unio. internationalis contrat cancrun 1939 - 4-1-23

29 - EVANS R. G., NORMAN A.
Radiation stimulated incorporation of thymidine into the D. N. A. of human lymphocytes.
Nature 1968 217-455, 1968.

30 - FIELD E. O., and DAWSON K. B.
Extracorporeal irradiation of the blood in the treatment of leukemia : clinical date from sutton.
Proc. of Inf. Symp. on extracorporeal irradiation in the treatment of leukemia. RIJSWIJK (ZH) avr. 14 1967.

31 - FIELD E. O., DAWSON K. D., DOLPHIN J. W. et HEATHER SHARPE
Etude de la cinétique des lymphocytes par irradiation extracorporelle du sang et analyse des aberrations chromosomiques.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1968 tome 8, n° 5, p. 685

32 - FLIEDNER T. M.
Experimental studies on P. H. A. stimulated lymphocytes and autotransfusion of H3 Cytidine Labelled lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia
Symposium, Bristol avril 1966 YOFFEY Ed.

33 - FLIEDNER T. M., BREMER K., PRETORIUS F., DRUCKE B., CRONKITE E. P. et FACHE I.
Utilisation de la thymidine et de la cytidine tritiées pour l'étude du turnover et du métabolisme des lymphocytes chez l'homme
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1968, Tome 8 , n° 5

34 - FRIES D., REVILLARD J. P., BROCHIER, BERNARDHT J. P., BRION BLANC-BRUMPT H., TRAEGER J.
Drainage du canal thoracique avant transplantation rénale ches des malades atteints d'insuffisance chronique
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1968, 5

35 - GARRETT J. V., LATHJA L. G.
Quatre cas de leucémie lymphoïde chronique traités par irradiation extracorporelle du sang
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5, p. 701

36 - GOWANS J. L.
Life-history of lymphocytes
Brit. M. Bull 15 : 50-53 1959

37 - GOWANS J. L.
The effect of continuous reinfusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of inannesthesied rats.
Brit. J. Exp. Path. 1957 38 67

38 - GOWANS J. L.
The role of lymphocytes in destruction of homografts
Brit. Med. Bull. 1965 21, 106

39 - HALL J. C., MORRIS B.
The origin of the cells in the efferent lymph from single lymph nodes.
J. Exp. Med. 1968 121 - 521

40 - HEYMANS J. F. et GLEY
Iso-hyper et hypothermisation des mammifères par calorification et frigorification du sang de la circulation carotidojugulaire anastomosée
Arch. Inter. de pharmacod. et de thérap. 25 : 1 - 126, 121

41 - HOLLARD D., SUSCILLON M., BARNIQUE S., BENABID Y., DARNAULT J., de CHOUDENS H., HERBAUT Y., LATREILLE R., LIMONGY A., MIGUET B. et RAMBAUD F.
Problèmes techniques posés par l'utilisation expérimentale d'une irradiation en circulation extracorporelle
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5, p. 673

42 - HUME D. M. and WOLFF J. S.
Modification of renal homograft rejection by irradiation
Transplantation 1967 5, 1174 1191 (68 Réf.)

43 - JOEL D. D., CHANANA A. D, CRONKITE E. P. and SCHIFFER L. M
Modification of skin allograft immunity by extracorporeal irradiation of lymph.
Transplantation, 1967, 5, 1192.

44 - LATHJA L. G. et col.
Extracorporeal irradiation of blood : possible therapeutic measure
Lancet I : 353-355 1962

45 - LATARJET P.
Action inhibitrice des radiations sur les extraits leucémiques isologues par diminution de la leucomégénèse spontanée de la souris AK.
Ann. Inst. Pasteur 1964 - 186

46 - LITTLE J. R., BRECHER G., BRADLEY T. R., and ROSE S.
Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of H3 thymidine
Blood 19 : 236'242 1962

47 - MARSAGLIA G. and THOMAS A. D.
The radiation dose Accumulated by blood during Extracorporeal irradiation
Rad. Res. 25 : 269 - 1965

48 - Mc GREGOR D. D. and GOWANS J. L.
Antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from thoracic duct.
J. Exp. Med. 117 : 303-320 1963

49 - MERRIL J. P., CRONKITE E. P., SCHIFFER L. M., CARPENTIER C. B.
Extracorporeal irradiation as an adjunct to immunosuppression
Transplantation 4 : 541 1966

50 - MERRIL J. P.
Communication personnelle

51 - OLIBER R., and SHEPSTONE B. J.
Extracorporeal irradiation of blood : mathematical problème of dosimetry
Brit. Hemat. 10 : 181-192 1964

52 - PELLERIN R., REMY M. L. and BECCHERIOT J.
Irradiation exclusive du sang circulant par doses massives de rayons gamma chez le rat.
Compte-rendu Acad. Sciences 250 : 4. 208 1960

53 - PERRY S., HIRVIN G. L., SHANG J.
Studies of lymphocytes kinetics in man
Blood 1967 - 29 - 1

54 - PERRY S.
Etude de la dynamique des lymphocytes dans la leucémie lymphoïde chronique
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1967, tome 8, n° 5 p. 625

55 - PERRY S.
Recirculation lymphocytaire chez l'homme normal
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5, p. 603

56 - PFISTERER H.
Marquage des lymphocytes par le chrome 51 chez le sujet normal et dans la leucémie lymphoïde chronique .
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5, p. 637

57 - STRYCKMANS (Bruxelles), GARRETT (Manchester) FIELD (Sutton), FLIEDNER (Brieburg), EVERS (Nijmegen); MEINDERSMA (Leiden), ANDERSEN (Copenhague)

Proceedings of the informal symposium on extracorporeal irradiation in the treatment of leukemia
Held at the radiobiological institute TNO
RIJSWIJK (ZH) april 14, 1967

58 - SCHIFFER L. M. CHANANA A. D., CRONKITE E. P., GREENBERG M., JOEL D. D., SCHNAPPAUF H. and STRYCKMANS P. S.
Extracorporeal irradiation of the blood.
Sémin. Hemat. 3 : 154, 1966

59 - SCHIFFER L. M., ATKINS H. L., CHANANA A. D., CRONKITE E. P, GREENBERG N. L., JOHNSON H. A., ROBERSON J. S. and STRYCKMANS P. A.
Extracorporeal irradiation of the blood in humans
Blood 27 : 831 1966

60 - SCHIFFER L. M., CHANANA A. D., CRONKITE E. P., GREENBERG M. L., RAI K., STRYCKMANS P et VINCENT P.
L'irradiation extracorporelle du sang dans la leucémie lymphoïde chronique
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5, p. 691

61 - SCHLIENGER M., PARMENTIER C., LAUGIER A., SCHLUMBERGER J., BOK B., MATHE G. et TUBIANA M.
La radiothérapie splénique dans le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques, ses analogies avec l'irradiation extracorporelle
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, tome 8, n° 5

62 - SHREK R. and STEFANI
Cytotoxic effects of x-rays on normal and leukemic lymphocytes
Ann. New York Acad. Sc. 113 : 1033 - 1040 1964

63 - SLATKIN D. N., JANSEN C. R., CRONKITE E. P., and ROBERSON J. S.
Extracorporeal irradiation of blood : calculations of radiation dose
Radiation Research 19 : 409-418 1963

64 - STORB R., EPSTEIN, C. D., BUCKNER and E. D. THOMAS
Treatment of leukemia by extracorporeal irradiation
Blood Vol. 31, n° 4 (april) 1968

65 - THOMAS E. D., EPSTEIN R. B., ESCHBACH J. W., PRAGER D., BUCKNER C. D. and MARSAGLIA G.
Treatment of leukemia by extracorporeal irradiation
New Eng. J.
Med. 273. 6. 1965

66 - VILLENEUVE B., BINET J. L., BECART R. et BERNARD J.
Circulation des lymphocytes chez la chèvre : temps de passage des lymphocytes du sang dans le lymphatique efferent poplité et incidence de l'I. E. C. par ultraviolet sur cette circulation.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 8, 535, 1968

67 - WINKELSTEIN ALAN, CRADDOCK CHARLES G., MARTIN DONALD C., LIBBY RAYMOND L., NORMAN AMOS, and SASAKI MASAO S.
Sr^{90} Y^{90} Extracorporeal Irradiation in Goats and man.

68 - SYMPOSIUM ON EXTRACORPOREAL IRRADIATION OF THE BLOOD.
Weizmann Institute, Rehovoth, Israël - 17-19 March, 1969

a) COTTIER H.
Differential depletion by ECIB of lymphoreticular organs and its significance for immunologic responsivenes 1.

b) PRANKERD T. A. J.
Experience in the treatment of acute leukaemia with ECIB.

c) ROSENGREN et B. PERSSON
Preoperative Extracorporeal Irradiation of the blood in human renal transplantation. An evaluation of 18 irradiated patients compared with 60 control patients.

d) SCHIFFER L. M., CHANANA AD., CRONKITE EP., GREENBERG M. L., OKUYAMA S., RAI K. R., ROBERTSON J. S., STRYCHANS P. A., VINCENT P. C.
Lymphocytes Kinetics in Chronic lymphocytic leukaemia studied by ECIB.

e) WOLF J. S., O'FOGHUDHA F. T., BRAF Z., HUME D. M.
Design and evaluation of beta omitting radio-applicators in studies of transplant immunity in dogs and man.

Tout le reste de la bibliographie peut être retrouvée dans le numéro spécial de la nouvelle Revue Française d'Hématologie sur la circulation des lymphocytes chez l'homme. N. R. F. H. 1968, 8 n° 5.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 3

HISTORIQUE 5

LES RESULTATS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX D'I. E. C. S. PAR LES RADIATIONS IONISANTES 15

I - Techniques utilisées 17

A - Principes généraux 17
B - Les appareils 21

II - Résultats cliniques 31

1 - Résultats dans la leucémie lymphoïde chronique 35
2 - Résultats dans les leucémies aiguës 51
3 - Résultats dans les leucémies myéloïdes chroniques 57
4 - Analyse des incidences de l'irradiation extracorporelle du sang et de l'irradiation extracorporelle de la lymphe en immunologie 57

RESULTATS DES EXPERIENCES D'IRRADIATION EXTRA-CORPORELLE DU SANG AVEC LES RAYONS ULTRA-VIOLETS (Contribution personnelle) 67

A - Considérations sur l'emploi des U. V. 69

1 - Données physiques sur les radiations ultra-violettes 69
2 - Premières expériences in vitro 70

B - Résultats expérimentaux et cliniques après utilisation des U. V. dans l'I. E. C. S. 75

1 - Système d'irradiation extracorporelle par les U. V. 75
2 - Dosimétrie 76
3 - Résultats chez l'animal 83
4 - Résultats dans la leucémie lymphoïde chronique 86
5 - Discussion 94

DISCUSSION GENERALE 97

A - La sensibilité du lymphocyte 99

B - La circulation des lymphocytes 101

C - Techniques d'Irradiation et indications 103

1 - Techniques 103
2 - Indications 105

CONCLUSIONS 107

BIBLIOGRAPHIE I à IX

SERMENT D'HIPPOCRATE

— —

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.